

**Die Geschichte
der intravenösen Injektion
im 19. Jahrhundert**

Eva Lichtenberg

1952



Die Geschichte der intravenösen Injektion im 19. Jahrhundert

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der medizinischen
Fakultät

der

Universität Basel

Vorgelegt von

Eva Lichtenberg, med. pract.

von

Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag der Herren
Prof. Dr. Hans Staub und Privatdozent Dr. Heinrich Buess
Die Promotion erfolgte am 2. Dezember 1949



Druck: Holzwarth & Berger, Wien I, Börseplatz 6

1952

Ich wurde am 12. August 1923 in Wien geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und die Unterstufe des Gymnasiums. 1938 wanderte ich mit meinen Eltern in die Schweiz, nach Basel, aus. In Basel besuchte ich das Mädchengymnasium und maturierte Frühjahr 1942. Anschließend inskribierte ich auf der Medizinischen Fakultät Basel. Ich absolvierte das medizinische Schulexamen 1949. September 1950 wurde ich in das Schweizer Bürgerrecht aufgenommen.

Zur Frühgeschichte der intravenösen Injektion

Im Jahre 1628 widerlegte William Harvey (1578—1657) die alte Galenische Lehre von der Bewegung des Blutes, indem er den großen und kleinen Kreislauf, die Aufgabe der Gefäße und Lungen beschrieb. Als Begründung führte er unter anderem an, daß viel mehr Blut ununterbrochen und anhaltend aus den Hohlvenen in die Arterien durch den Herzschlag hinübergeleitet wird, als durch die Nahrung, bzw. durch die Leber, nachgeliefert werden kann. Es wird mehr Blut in jedes beliebige Glied des Körpers mittels des Arterienpulses hineingetrieben, als für dessen Ernährung genügen würde und als aus dem Gesamtvorrat nachgeliefert werden könnte. Die Venen führen ununterbrochen Blut zum Herzen zurück.

Erst durch die Entdeckung des Kreislaufes war die Voraussetzung für die intravenöse Injektion geschaffen.

Das Verdienst, 1656 als erster eine intravenöse Injektion, am Hund, ausgeführt zu haben, gebührt dem englischen Architekten Christopher Wren (1632—1723). 1657 wurde die erste intravenöse Injektion an einem Menschen, einem zum Tode verurteilten Verbrecher, ausprobiert, doch konnte das Experiment nicht zu Ende geführt werden. Der englische Arzt Timothy Clark (gest. 1672), ein Zeitgenosse Wrens, unternahm zahlreiche Untersuchungen an Hunden mit Milch, Molke, Fleischbrühe, Wein und Bier, stand aber der praktischen, therapeutischen Verwertung am Menschen skeptisch gegenüber.

Drei deutsche Ärzte führten die intravenöse Injektion in die Therapie ein. Johann Daniel Major (1634—1693) wollte, durch verschiedene in die Vene injizierte Stoffe allzu visköses Blut bei Fieber und Agone verdünnen. Er selbst führte die erste Injektion am Menschen am 21. März 1668 aus. Unabhängig von Major experimentierte der kurfürstliche Leibarzt Johann Siegmund Elsholtz (1628 bis 1688) an Leichen, später an Hunden, und führte 1663 an Soldaten eines kurfürstlichen Regiments die ersten Versuche an Menschen aus. Er behandelte *Ulcera cruris*, indem er in die benachbarte Vene 30 g *Aqua Plantaginis* spritzte. Fieberkranken gab er auf diese Weise mit Erfolg Fiebermittel. Er bezeichnete sein neues Verfahren als „*Clysmatica nova*“ und wandte es nur bei Mitteln an, die auf Kopf und Herz wirken. Trotz vieler Einwände verbreitete sich die neue Methode bald und wurde wahllos bei allen möglichen Zuständen und Erkrankungen angewendet. Michael Ettmüller (1644—1683) brachte Ordnung in dieses Gewirr und wollte die intravenöse Injektion laut seiner „*Dissertatio de Chirurgia infusoria*“ (Leipzig 1668) nur dann anwenden, wenn das Medikament durch die Verdauungssäfte nicht verändert werden soll oder Schluckunfähigkeit und Resorptionsstörungen bestehen.

Andere Forscher jener Zeit wandten sich mehr physiologischen Problemen zu. So untersuchte der Anatom Carlo Fracassati (ca. 1630—1672) 1665 die Wirkung von injizierten Säuren und Alkalien auf das Blut und fand, daß erstere dieses zur Gerinnung bringen, letztere verflüssigend wirken.

Aus den verschiedenen Mitteilungen geht auch hervor, daß die Thrombose und Embolie beobachtet und beschrieben worden war, wenn auch deren richtige Deutung und experimentelle Bestätigung dem großen Pathologen Virchow vorbehalten blieb. So wurden sie von dem Leidener Professor Charles Drelincourt (1633—1697) nach Talg-injektionen in die Venen eines Hundes beobachtet, William Courten (1642—1702) beschrieb sie nach Untersuchungen mit über zwanzig mineralischen und pflanzlichen Stoffen, ebenso der Basler Anatom Johann Jacob Harder (1656—1711) bei seinen toxikologischen Versuchen mit Nikotinöl und Schierlingssaft.

In den dieser Zeit folgenden Jahren wurde die intravenöse Injektion weniger zu therapeutischen Zwecken als zu physiologischen Untersuchungen verwendet. So beschrieb Giorgio Baglivi (1668—1707), daß Säuren, in die Blutbahn gebracht, das Eiweiß darin gerinnen lasse und daß sich bei der Injektion von Cantharidentinctur in die Jugularis eine feuchte Gangrän und eine bis zur Herzkammer fortschreitende Thrombose entwickle.

In der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts versuchte Alphons Khon (1701) in Ulm und Nicolas Chilian in Wismar intravenöse Einspritzungen bei Krätze- und Syphiliskranken. Antonio Vallisnieri (1661—1730) gab als Andidot gegen Schlangenbiß intravenös Alkalien.

Auch Aibrecht von Haller (1708—1777) befaßte sich mit der intravenösen Injektion, er förderte sie durch seine Entdeckungen auf dem Gebiete der Gefäßanatomie, dabei bediente er sich selbst dieser neuen Methode. Haller veranlaßte auch seinen Schüler Johann Adrian Sproegel (1728—1807) 1752, die Wirkung mineralischer und pflanzlicher Gifte an Tieren zu untersuchen. In seinen „*Elementa physiologiae corporis humani*“ (Lausanne 1757—1765) faßte er alle Ergebnisse auch auf diesem Gebiet zusammen.

Paul Scheel (1759—1822) hat in seinem Buch „Die Transfusion des Blutes und die Einspritzung der Arzeneyen in die Adern“, das 1802 erschienen ist, sämtliche Versuche seit der Entdeckung der intravenösen Injektion durch Wren gesammelt. Wichtig sind vor allem die exakten Injektionsversuche des dänischen Tierarztes Erik Nissen Viborg (1759—1822). Das Sammelwerk Scheels wurde dann von Johann Friedrich Dieffenbach (1792—1847) bis zum Jahre 1833 fortgesetzt.

Im allgemeinen wurde zu dieser Zeit die Infusion vorgeschlagen: 1. um schwachen Kranken Nahrung einzuflößen, 2. zur Bekämpfung des Fiebers mit antifebrilischen Mitteln, 3. um die Gefäße mit Balsamica auszuräuchern. Ein weiteres Indikationsgebiet sind die Nervenkrankheiten, bei denen jede andere Behandlung versagt: Epilepsie, Hydrophobie, Wundstarrkrampf, Scheintod, Ersticken, Erhängen, Ertrinken. Durch eine tiefe, unmittelbare Einwirkung auf das Nervensystem in eingewurzelten, periodischen, fieberlosen Nervenkrankheiten wird eine revolutionierende Erregung und Umstimmung hervorgebracht und erleichtert die Heilung.

Die biologischen Grundlagen der intravenösen Injektion im 19. Jahrhundert

a) Die Haemodynamik

Die zielbewußte, systematische Erschließung typischer Indikationsverfahren und neuer intravenös applizierbarer Substanzen war erst dank der methodisch exakteren Kreislaufforschung möglich. Deshalb soll dieses Kapitel an den Anfang, eine kurze Übersicht über deren Entwicklung, vor die Besprechung des eigentlichen Themas gestellt werden.

Einen grundlegenden Beitrag zur Erforschung des Blutkreislaufes lieferte der große Physiologe Francois Magendie (1783—1855) in seinem 1836 und 1837 erschienenen Werk „Les phénomènes physiques de la vie“. Alle Gewebe sind von Flüssigkeit durchströmt. Die Flüssigkeit geht teilweise durch die Poren der Gefäße ins Gewebe. Die Arterien sind die hinleitenden Röhren. Die Venen die zurückführenden, ihr Blut ist mit fremden Stoffen beladen und zur Ernährung nicht mehr tauglich. Das Herz entwickelt die Kraft einer hydraulischen Maschine, die Zusammenziehung seiner Muskeln wirkt wie der Stempel einer gewöhnlichen Pumpe. Die Gesamtkraft setzt sich aus einer geheimnisvollen, dem Leben zukommenden Kraft und aus der hydrodynamischen Kraft der Flüssigkeit zusammen.

Magendie teilt das Herz in zwei Pumpen ein: die linke oder große Pumpe und die rechte, kleine Lungenpumpe.

Nach Harvey treibt die Lungenpumpe das Blut in die Haupttröhre und bewegt es im ganzen Gefäßsystem. Bichat und Hunter sind der Ansicht, daß das Blut, wenn es in den Haargefäßen angelangt ist, außerhalb des Einflusses des Herzens steht. Die Kapillaren besitzen eine eigene organische Empfindlichkeit und Kontraktilität. Nach Magendie garantiert eine gleichmäßige mechanische Kraft die ununterbrochene Bewegung. Wenn der Impuls wirklich an den Kapillaren aufhören würde, müßte hier ein Hindernis liegen, sie sind aber freie Röhren.

Die hydraulische Doppelpumpe liegt in einer dritten, einer Luftpumpe, nämlich der Brusthöhle. Die Lunge kommuniziert mit der äußeren Luft, sie ist deshalb dem Gesetz der Schwere und dem Luftdruck unmittelbar unterworfen. Wenn sich die Brust zusammenzieht, drückt die Lunge die in ihr enthaltene Luft zusammen, sie drückt auf die Brustorgane und wirkt auf die Flüssigkeit der Haargefäße, drängt sie in die zuführenden Gefäße zurück. Das Ausatmen beschleunigt den Lauf in den arteriellen Röhren. Große Inspirationen während der Herzaktion lassen das Blut leichter die Lungenkapillaren durchlaufen, große Expirationen unterbrechen hier den Lauf.

Die Lungenvenen bringen dank der Kraft der Lungenpumpe und des Luftdruckes das Blut zum Herzen. Es fließt um so schneller, je näher es zum Herzen kommt. Die linke, größere Pumpe, soll das Blut vom Mittelpunkt des Körpers nach seinen äußeren Grenzen führen, es unaufhörlich bewegen und mit ungleicher Geschwindigkeit in die Tiefe der Organe, in die Zwischenräume ihrer Moleküle führen.

Durch die Verbesserung der Blutdruckmessung erfuhr die Kreislaufforschung einen bedeutenden Aufschwung. 1748 hatte Stephen Hales (1677—1761) als erster den Blutdruck an einem Pferd gemessen. Seine blutige Methode wurde von Jean-Léonard-Marie Poiseuille (1799—1869) weiter ausgebaut. Das Blut hebt eine Quecksilbersäule, die sich in einer U-förmigen Glasröhre, von der ein horizontaler Schenkel abgeht, befindet.

1843 und 1844 vervollkommneten Carl Ludwig (1816—1895) und seine Schüler Mogk und Spengler das Haemodynamometer, indem sie das Mundstück abänderten. Eine weitere Verbesserung des Mundstückes wurde von Alfred Wilhelm Volkmann (1800—1877) vorgeschlagen.

1847 erfand Ludwig das Kymographion. Das oscillierende Quecksilber des Manometers bewegt ein mit einer Schreibfeder versehenes, schwimmendes Stäbchen auf und ab, die Exkursionen werden dadurch auf einen Papierbogen gezeichnet. Dieser wird mit gleichbleibender Geschwindigkeit an der Feder vorbeigeführt. Man schließt das Kymographion an das Haemodynamometer an, der Schwimmer befindet sich im aufsteigenden Schenkel.

Das Haemodynamometer ist ein Widerstandsmesser. Man mißt streng genommen nur den etwas kleineren Seitendruck, das Defizit ist aber sehr gering. Der Druck nimmt vom Ventrikel gegen das Atrium zu ab. Am Anfang der Aorta steht das Blut unter dem Einfluß aller Widerstandsmomente, die in Arterien, Kapillaren und Venen vorhanden sind. Es muß ein Druck sein, der alle Widerstandsmomente überwinden kann. Am Ende der Hohlvene hat das Blut alle Widerstände hinter sich, seinem Eintritt in den Vorhof steht nichts im Wege, wo kein Widerstand vorhanden ist, befindet sich auch kein Druck. Bei sehr jungen und sehr alten Individuen ist der Blutdruck etwas niedriger als in mittleren Jahren. Die Größe des Tieres ist nicht maßgebend. Die Muskelmassen, und damit die Herzkraft, sind zwar sehr verschieden. Im verzweigten Röhrensystem wird eine Häufung von Widerstandsursachen durch Vermehrung von kollateralen Zweigen kompensiert. Bei einem großen Tier ist die Ausdehnung der Gefäßwand weit größer als bei einem kleinen. Große Tiere haben mehr Wege für den Übergang des Blutes von den Arterien in die Venen. Der Abfluß ist erleichtert und damit der Widerstand verringert. Das große Tier hat mit seiner größeren Herzkraft auch mehr Blut zu transportieren.

E. H. Weber (1795—1878) veröffentlichte 1850 seine Arbeit über die Anwendung der Wellenlehre auf die Lehre vom Kreislauf.

Wenn zwei Wasserbehälter miteinander kommunizieren und das Wasser in dem einen unter zehnmal höherem Druck steht, strömt solange Wasser in den anderen Behälter, bis der Druck ausgeglichen ist. Der Druck, den das Blut in den größeren Arterien auf die Wände ausübt, ist zehnmal größer als in den großen Venen. Deshalb strömt das Blut aus den großen Arterien durch die Kapillaren in die großen Venen, auch wenn das Herz kurze Zeit stille steht und keine Wellenbewegung stattfindet. Weber bezeichnet diesen Vorgang als Windkesselfunktion. Das strömende Blut befindet sich gleichzeitig in Wellenbewegung. Beim Strömen ist das Gleichgewicht gleichzeitig zwischen allen Teilen der strömenden Flüssigkeit aufgehoben, alle ihre Teile erleiden dadurch gleichzeitig eine Veränderung ihrer Lage. Die hinteren Flüssigkeitsteilchen rücken nach dem Ort vor, den die vorderen gerade verlassen haben.

Weber ahmte im Versuch den Kreislauf nach, indem er eine in sich selbst zurücklaufende Röhrenleitung mit zwei Pumpwerken versah. Drückt man das als Vorkammer dienende Stück Darm, so geht die Flüssigkeit zum Teil vorwärts in das Pumpwerk, zum Teil rückwärts. Das Ventrikel-Darmstück wird vollkommen mit Wasser gefüllt, ohne überfüllt zu sein. Die in den Vorhof mündenden Venen haben keine Klappen, damit nicht alles Blut in den Ventrikel fließen muß, sondern nach rückwärts in die Venen ausweichen kann. Drückt man jetzt auf das Kammer-Darmstück, so schließen sich die Ventile, und die Flüssigkeit wird gegen das Aortenventil gedrängt. Da die Aortenröhre elastisch ist, kann Blut in sie eindringen, bevor die Flüssigkeitssäule in allen Teilen des Gefäßsystems gleichzeitig in Bewegung gerät und sich überall mit bestimmter Geschwindigkeit in der Richtung des erschlafften Vorhofes soviel fortbewegt, als der aus dem Ventrikel ausgepreßte Teil der Flüssigkeit Raum in der Aorta einnimmt.

Das Blut braucht von der Arteria maxillaris bis zur Arteria tibialis antiaqua. für 1520 mm. $\frac{1}{6} - \frac{1}{7}$ Sekunde, das entspricht 9240 mm pro Sekunde. Die Pulswellen sind sehr lang, von der Aorta bis zur Fußarterie hat nicht einmal eine einzige Welle Platz.

Nach Young und Poiseuille ist der Widerstand, den das Blut bei der Fortbewegung in den Arterien zu überwinden hat und um in die Venen überzugehen, fast ausschließlich durch die Reibung in den kleinsten Gefäßen bedingt. Nach Volkmann besteht schon in den kurzen, weiten Röhren Friktion. In den großen, herznahen Arterien ist der Druck größer als in den kleinen, während in den Venen das Verhältnis umgekehrt ist. Nach Weber ist der Blutdruck in den kleinen Arterien geringer als in den großen, sonst könnte das Blut den Kapillaren nicht zuströmen. Auch die vorübergehende Druckerhöhung beim Durchgehen der Pulswelle durch die Arterie ist in den großen stärker. Der Querschnitt der Äste der Aorta ist bedeutend größer als ihrer selbst und wächst immer mehr an. Die Größe der Pulswelle nimmt ab, wenn sie sich auf größere Flüssigkeitsmengen ausbreitet. Die größeren Arterien sind wie Behälter, das Blut häuft sich in ihnen an, der Druck summiert sich, von ihnen strömt das Blut mit ziemlich gleicher Kraft in alle kleineren Arterien.

Volkmann und Ludwig haben sich um die Erforschung der Haemodynamik große Verdienste erworben. Ihre Erkenntnisse sind zu einem großen Teil heute noch gültig. Volkmann legte sie in seinem 1850 erschienenen Buch „Die Haemodynamik“ dar.

Eine einmal empfangene Geschwindigkeit bleibt für ein Flüssigkeitsteilchen unverändert, solange ihre Kraft nicht übertragen wird, da Masse mal Geschwindigkeit unverändert bleiben. Ein Strom, der von Wandungen umschlossen ist, erleidet immer Verlust an Kräften, zugleich setzt sich lebendige Kraft in Spannungen um. Der Verlust kommt durch Stöße gegen die Wand, Reibung an ihr und gegen sich selbst zustande. Je heftiger und zahlreicher die Stöße sind, je größer die Unebenheiten der Wand, je leichter Erschütterungen weiterverpflanzt werden können, um so größer ist der Kräfteverlust. Die der Röhrenwand am nächsten liegende Schicht überwindet die größten Hemmungen, die nächstfolgende Schicht erleidet den zweitgrößten Kraftverlust, sie muß sich von der langsameren Schicht losreißen, im Zentrum entsteht die geringste Hemmung. Der Mittelwert aller wird als mittlere Geschwindigkeit bezeichnet.

Der Inhalt des Herzventrikels beträgt nach Volkmann 75 ccm. Die rechte Kammer kann mehr Blut fassen als die linke, im Leben wird aber aus beiden gleichviel Blut ins Gefäßsystem gestoßen. Die Herzkammer übt, mit Ausnahme von der arteriellen Mündung her, auf den Inhalt bei der Kontraktion einen Druck aus. Die arterielle Mündung wird nicht eingengt. Nach Volkmann entspricht die Zeit der Kammer systole der Vorhofsystole und der Erschlaffung des ganzen Herzens. Nach Ludwig verlängert sich die Diastole bei Verlangsamung der Frequenz beträchtlich. Die Vorhofsystole soll nur einen Bruchteil der Zeit der Ventrikelsystole betragen.

Im Herzen befindet sich ein automatisch funktionierendes Organ, dessen Wirksamkeit an die Anwesenheit von sauerstoffhaltigem Blut in den Herzgefäßen gebunden ist. Nach Weber erzeugt Vaguserregung Verlangsamung, Beschleunigung tritt nach mechanischer, elektrischer und chemischer Reizung und nach Temperaturerhöhung ein. Die Ventrikel sind empfindlicher als die Vorhöfe, die innere Oberfläche mehr als die äußere (Friedrich Heinrich Bidder, 1810—1894). Die Frequenz hängt auch noch von anderen Faktoren, wie bestimmten Nahrungsmitteln, Muskelbewegung, Alter und Geschlecht ab. Die mittleren Pulszahlen sind in den ersten Jahren niedrig, steigen allmählich bis zur Pubertät, bleiben dann konstant bis zum Greisenalter und sind dann beschleunigt. Größere Individuen haben eine kleinere Pulszahl als kleinere, Männer kleinere als Frauen. Es wurde auch festgestellt, daß die Gleichzeitigkeit der Bewegung in den Elementarteilen der einzelnen Abteilungen des Herzens durch gegenseitige Mitteilung ihrer inneren Zustände erfolgt. Dazu müssen sich die Teile berühren und im gleichen Erregungszustand sein. Die Orte der Übertragung waren unbekannt, sie wurden aber als zahlreich angenommen.

b) Die nervöse Regulation

Einen wichtigen Schritt vorwärts bedeuteten die Untersuchungen von Elie de Cyon (1842—1912) und Carl Ludwig, die zur Entdeckung des Nervus depressor führten. Dieser ist ein Zweig des Vagus, der hoch am Hals abgeht und nach längerem gesonderten Verlauf ins Ganglion stellatum mündet. Er erniedrigt den Blutdruck auf reflektorischem Weg um beträchtliche Werte. Seine Endverzweigungen liegen zwischen dem Ursprung der Aorta und Pulmonalis. Nach elektrischer, tetanischer Reizung fällt der Blutdruck. Ist er auf ein Drittel bis ein Halb des ursprünglichen Wertes gesunken, so vermindert er sich nicht weiter. Nach Aufhören der Reizung steigt der Druck allmählich wieder auf die ursprüngliche Höhe an. Die Druckänderung findet sich in allen Arterien. Die Aorta verkleinert ihren Durchmesser als Folge des Blutdruckabfalles. Es vergehen mindestens 15 Herzschläge, bis die Verminderung eingetreten ist. Bei starker Reizung fällt der Druck um 0,45—0,75% des ursprünglichen Wertes. Zu Beginn des Abfalles verlangsamt sich auch die Pulszahl beträchtlich. Ist der Blutdruck auf dem Minimum angelangt, erhöht sie sich fast auf die normale Zahl. Nach der Reizung liegt die Pulszahl über der Norm. Diese Erscheinung wird durch eine reflektorische Reizung des Vagus erklärt. Bei Durchschneidung des Nerven verändert sich die Pulszahl nicht. Der im Hirn vorhandene Druck veranlaßt eine tonische Erregung des Vagus, der Reiz des tetanisierten Depressors summiert sich dazu. Durch die Blutdrucksenkung fällt der eine Reiz weg, so daß die Pulszahl trotz bestehender Blutdruckerniedrigung wieder ansteigt. Der Abfall des Blutdruckes

wird durch die reflektorisch entstehende Verminderung des Tonus, der auf Herz- und Gefäßmuskeln wirkt, erklärt. Es wäre möglich, daß die Herzkraft sinkt, oder daß sich der Widerstand in den kleinen Arterien vermindert. Löst man das Herz aus allen Verbindungen des zentralen und peripheren Nervensystems, so tritt bei Reizung des Depressors die gleiche Wirkung auf. Dies ist ein Beweis dafür, daß der Depressor auf die Schlagkraft des Herzens keinen Einfluß hat, sondern den Widerstand vermindert.

Versuche am Splanchnicus ergaben, daß er vorzugsweise jene Gefäßäste abgibt, die für die Blutdruckregulation wichtig sind. Bei seiner Durchschneidung sinkt der Blutdruck bedeutend ab. Reizt man den peripheren Stumpf, so steigt der Blutdruck rasch und bedeutend an, reizt man den zentralen, tritt keine Änderung ein. Seine Reizung hat ähnliche Folgen wie Kompression der Aorta unterhalb des Zwerchfells. Erregt man den Depressor, nachdem die Splanchnici durchschnitten sind, tritt trotzdem ein kleiner Blutdruckabfall ein, da die reflektorische Wirkung des Depressors über die Unterleibsgefäße hinausgeht. Das Herz regelt selbst die Widerstände, die es überwinden soll. Hat das Herz Mangel an Pulsationskräften oder ist es überfüllt, so wird es dadurch gereizt und kann den Widerstand gegen seine Entleerung herabsetzen. Die Widerstände auf der arteriellen Blutbahn wechseln um so häufiger, je weniger Blut in ihnen enthalten ist, durch Verengung und Erweiterung des Lumens. Die elastischen Gefäße werden durch einen stärkeren Binnendruck gedehnt und können sich an einen geringeren Inhalt adaptieren. Die Dehnung ist um so stärker, je geringer die Elastizität. Der Grad der Kontraktion wird von der Ringmuskulatur bestimmt. Nach Ludwig steht sie unter dem nervösen Einfluß von Ganglien, die in der Arterienwand selbst liegen. Deshalb können sich die Arterien nach Durchschneidung der Vasomotoren tonisch kontrahieren. Wärme und Kälte wirken direkt erschlaffend und kontrahierend. Die Arterien verengen sich auch in einem Organ, das jedem nervösen Einfluß entzogen ist, wenn sie von kohlenensäurereichem Blut durchströmt werden und bei starkem Blutandrang. Sie erschlaffen, wenn das Blut Atropin und Chloral enthält und bei Blutleere.

c) Das Verhältnis von Blutdruck zur Blutmenge

Jakob Worm-Müller (1834—1889), ein Schüler Ludwigs, beschäftigte sich mit der Frage der Abhängigkeit des arteriellen Druckes von Blutungen. Er kam zu dem Schluß, daß ein normales Tier eine Blutentziehung von 1,628% ohne bedeutende Herabsetzung des Carotisdruckes erträgt. Das Gefäßsystem hat die Fähigkeit, sich ohne wesentliche Druckabnahme dem kleineren Blutvolumen in kurzer Zeit anzupassen. Nach einer Blutinjektion erträgt ein Tier bei darauffolgendem Aderlaß einen größeren absoluten Blutverlust, ohne den Blutdruck zu senken. Beim vorher überfüllten Gefäßsystem ist aber eine doppelt so hohe Blutmenge notwendig zur Erhaltung des normalen Blutdruckes als beim unversehrten Tier. Worm-Müller stellte auch Versuche über den Anpassungsmechanismus des Gefäßsystems nach großen Blutverlusten an. Der Austritt von Blut oder Plasma durch die Gefäßwand ist nur gering. Erythrocyten treten überhaupt nicht aus. Die Geschwindigkeit des Lymphstromausflusses wächst mit der Menge des eingespritzten Blutes, der Blutdruck nimmt nicht ab, wenn die Menge der ausgeflossenen Lymphe zunimmt. Im ganzen Organismus stehen leere

Kapillaren zur Verfügung. Die Regulation geschieht durch eine vermehrte Dehnbarkeit der Gefäßwände mittels elastischer Redkung. Beweis dafür ist, daß man nicht so viel Blut bei einem Aderlaß erhält, als man vorher zugeführt hat. Wenn das Herz wenig Blut in die Aorta befördert, ist in den Gefäßen vor den Vorhöfen noch viel Blut vorhanden. Das beweist, daß in irgendeinem Abschnitt zwischen Arterien und Vorhöfen eine Minderung der Elastizität eingetreten ist.

Ladisaus Leo von Lesser (1846—1925), gleichfalls ein Schüler Ludwigs, veröffentlichte 1874 seine Ergebnisse über die Anpassung der Gefäße an große Blutmengen. Nach früheren Veröffentlichungen soll das Blutserum nach wiederholten Aderlässen wasserhaltiger werden. Auch Lesser fand bei Versuchen nach Unterbindung der großen Lymphstämme einen Verlust des Trockenrückstandes um 2—6%. Der zeitliche Ablauf des Geschehens verändert sich nicht, wenn zwei Aderlässe Sekunden oder Stunden auseinanderliegen. Geht der Blutverlust über 6% des Körpergewichtes hinaus, verändert sich der Rückstand nicht weiter. Wahrscheinlich fließt verdünnendes Wasser von außen in das Blut. Der jeweilige Wassergehalt des Serums ist die Folge eines dynamischen Gleichgewichtes zweier entgegengesetzter Strömungen, der Resorption und Sekretion. Die Ursache des Wasseraustrittes liegt im Druckunterschied, des Eintrittes in der Diffusion. Mit abnehmendem Füllungsgrad überwiegen die Diffusionsströme.

Mit steigendem Blutverlust nimmt die Färbekraft des Blutes ab, auch wenn keine Lymphe ins Blut strömen kann. Lesser nimmt an, daß nicht nur die Wasserverdünnung schuld daran ist. Die Farbstoffmenge selbst nimmt ab. Mißt man die Färbekraft des normalen Blutes, des transfundierten und des Mischblutes, so findet man das letztere am farbstoffreichsten. Es sind farblose Bestandteile aus den überfüllten Gefäßen ausgetreten. Der Druck in den größeren Venen steigt nach einer ausgiebigen Transfusion nur vorübergehend an, die Stromverhältnisse ändern sich nicht. Wenn man ein Tier zweimal hintereinander verbluten läßt, so können die entzogenen Mengen ungleich groß sein. Dies zeigt, daß sich die Gleichgewichtslage der Gefäßwand, besonders nach Transfusionen, ändern kann.

Tritt mehr als 4,5—6% des Körpergewichtes aus, so ist die Spannung des Gefäßinhaltes gleich 0. Der geringste Umfang, den die Gefäßhöhle erreichen kann, variiert. Bei vorheriger Transfusion war das maximale ausgeblutete Volumen genau gleich groß, als ohne sie zu erwarten wäre. Da künstliche Reizung ohne weiteres gelang, konnte dies nicht auf einen Mangel an Muskelkontraktionen innerhalb der Gefäßwand beruhen.

Man läßt ein Tier durch die Carotis verbluten, mißt an der anderen den Druck und füllt unmittelbar nach dem Aderlaß durch die Jugularis wieder auf. Der Gefäßraum sinkt nach der zweiten und dritten Blutung nicht auf den Umfang nach der ersten herab. Die Geschwindigkeit ist bei einer Normalblutung in den ersten zwanzig Sekunden größer als in den folgenden. Die elastischen Kräfte, die das Blut zum Herzen treiben, sind nach der Transfusion geringer als vorher, auch der Reibungswiderstand ist ungleich. Nach der Transfusion von defibriertem Blut entleert es sich langsamer, da die roten Blutkörperchen durch die Defibrinierung eine Form- und Glätteveränderung erleiden. Wenn die Lichtung der kleinen Gefäße über das normale Maß hinaus ausgedehnt wird, nimmt die Elastizität der Wandung ab, deshalb nimmt die Spannung trotz der größeren Ausdehnung nicht zu. Der Grund

liegt nicht nur in der elastischen Reckung, sondern auch in irgendeiner Umwandlung des Stoffes.

d) Thrombose und Embolie

Es ist für uns eine selbstverständliche Voraussetzung der intravenösen Therapie, daß der zu injizierende Stoff keine Thrombose verursacht, daß die in die Gefäße eingeführten Instrumente steril sind und keine Infektion verursachen. Und trotzdem ist die Lehre von der Thrombose, deren Begründer Rudolf Virchow (1821–1902) ist, erst ungefähr hundert Jahre alt. 1793 beschrieb John Hunter (1728–1793) als erster die Aderlaßphlebitis, 1819 entdeckte Charles Turner Thackrah (1795–1855) die Bedeutung der Gefäßwand für die Blutgerinnung, zwei Jahre später beschrieb Benjamin Travers (1785 bis 1858) die Heilungsvorgänge an einer Aderlaßwunde und verwendete als erster den Ausdruck „Thrombus“. Der große Pathologe Virchow veröffentlichte 1846 seine erste Arbeit über die Obstruktion der Lungenarterie. Er schildert genau die pathologisch-anatomischen Folgen für das Lungengewebe, den Mechanismus der Verstopfung, die verschiedenen Umwandlungen, die ein Thrombus erleiden kann. In seinem „Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie“, das 1854 erschienen ist, beschäftigt er sich noch einmal mit dieser Frage. Als Voraussetzung für die Blutgerinnung nennt er die Anwesenheit von Faserstoff, eine Änderung der Blutmischung, eine chemische und mechanische Änderung der Gefäßhäute. Die Gerinnung verläuft innerhalb und außerhalb der Gefäße genau gleich. Der gelöste Faserstoff wird fest, es entsteht ein großes, weiches, rotes, der Gefäßwand locker anliegendes Gerinnsel, der Thrombus oder Blutpfropf. In den Kapillaren ist die Thrombose selten anzutreffen, da hier keine entzündliche Stase auftritt. Die Thrombose beginnt entweder von der Wand der Gefäße aus, oder seltener gerinnt die ganze im Gefäß enthaltene Blutmasse. Die Anfänge sind oft unmerklich, auf sie lagert sich das weiter gerinnende Blut schichtweise ab, der Thrombus wächst, es kommt zum Verschuß des Gefäßes. Dieser setzt sich meist von seiner Ursprungsstelle bis zum Abgang der nächsten größeren Kollaterale fort. Die Bedingungen für das Zustandekommen der Thrombose sind folgende: 1. eine Blutstockung, 2. eine veränderte Molekularattraktion zwischen Blut- und Wandoberflächenteilen, 3. eine Verlangsamung, Hemmung des Blutstromes, 4. eine örtliche Vermehrung der Blutmenge. Bei einer Gefäßentzündung oder Reizung ergießt sich kein gerinnbares Exsudat über die innere Oberfläche, es bleibt im Innern der Häute. Als Folge davon kommt es zu einer Ernährungsstörung der inneren Haut, sie wird zerstört und bietet so die Voraussetzung für eine Adhäsion des Blutes an der veränderten Wand. Bei einer Unterbrechung oder Verengung der Gefäßlichtung stockt das Blut vor der Unterbrechungsstelle, der Richtung des Blutstromes entgegen. Später kann sich ein Stück des Thrombus losreißen und in der Peripherie stecken bleiben. In der Regel gehen die Thromben aus dem venösen System bis in die Lungenarterien, aus dem arteriellen in die Körperarterien, aus der Pfortader bis in ihre Leberäste. Den eingetriebenen Pfropf nennt Virchow „Embolus“. Der Ort der Embolie richtet sich nach dem Verhältnis der Größe des abgelösten Körpers zum Durchmesser der Gefäße. Konnte er bis in die Kapillaren eindringen, dann passiert er sie meist. Der Embolus sitzt häufig an einer Teilungsstelle oder Verengung. Er liegt der Gefäßwand zunächst locker an, vor und hinter ihm ist das Gefäß frei.

Meist kann noch etwas Blut passieren. Hinter dem Embolus kann immer weniger Blut eintreten, es kommt zur Stockung. Der Verschuß durch einen Embolus tritt schlagartig durch einen autochthonen Thrombus langsam ein, hierbei werden allmählich kollaterale Bahnen eröffnet.

Der dänische Physiolog Peter Ludwig Panum (1820—1885) lieferte 1862 einen weiteren experimentellen Beitrag zur Lehre von der Embolie. Nach Virchow kommt der plötzliche Tod bei Embolie durch einen primären Herzstillstand zustande, indem ein Mangel an arteriellem Blut in den Coronargefäßen eintritt. Der Tod an Lungenembolie soll ein Asphyxietod sein. Panum konnte nachweisen, daß Sauerstoffmangel in den Coronargefäßen keinen plötzlichen Tod zur Folge hat. Er injizierte Öl und Fett in diese Gefäße. Er fand die Blutmenge im linken Ventrikel umso geringer, je plötzlicher die vom Zentralnervensystem abhängige Funktion aufhört. Das rechte Herz und seine Mündungen sind stark gefüllt. Das Herz wird in der Regel noch pulsierend gefunden, nachdem der vom Zentralnervensystem ausgehende Toteskampf begonnen oder bereits aufgehört hat. Der Herzstillstand tritt immer in der Diastole auf, kurz nach dem Aufhören der Respirationsbewegungen. Ein plötzlicher Herzstillstand kann durch eine momentane starke Vagusreizung zustande gekommen. In der Regel ist am Stillstand eine Überfüllung des rechten Herzen mit venösem Blut schuld. Die ersten Symptome einer foudroyanten Lungenembolie sind die Zeichen einer zentralnervösen Reizung wegen der ausbleibenden Blutzufuhr zum Gehirn. Die Erscheinungen bei der Gehirn- und Lungenembolie stimmen vollkommen überein.

Giulio Bizzozero (1846—1901) beschrieb 1882 als erster die Funktion der Blutplättchen. Ihr Protoplasma wird bei Alteration viskös, sie haften an fremden Gegenständen und sammeln sich zu großen Haufen. Während dieses Vorganges tritt Gerinnung auf. Bei Schädigung der Gefäßwand bleiben die Plättchen dort haften, bilden kleine Haufen, lagern sich immer von neuem ab. Von Zeit zu Zeit reißt ein Thrombus ab, an der geschädigten Stelle entsteht ein neuer. Genau gleich entstehen die weißen Thromben, die nach einer Verletzung das Gefäß verschließen. Sie enthalten nur wenige weiße Blutkörperchen, bestehen also sozusagen nur aus Blutplättchen. Diese verschmelzen miteinander, ihre Umrisse werden undeutlicher. Bei der Blutgerinnung umgeben sie die Fibrinfäden.

e) Die Osmose

Die dritte wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche intravenöse Therapie ist die Kenntnis von osmotischen Vorgängen.

Als erster befaßte sich René Joachim Henri Dutrochet (1776—1847) im Jahre 1826 mit der Endosmose und Exosmose. Er füllte eine Glasröhre, deren unteres, offenes Ende mit einer Tierblase zugebunden war, mit Zucker- und Salzlösungen und stellte sie in ein Gefäß mit destilliertem Wasser. Das Niveau in der Röhre steigt an, daneben dringen Salz- und Zuckerteilchen nach außen. Der Vorgang dauert an, bis die Flüssigkeit in beiden Gefäßen homogen ist. Ist die Flüssigkeitsverteilung umgekehrt, so steigt das Niveau im äußeren Gefäß. Sind in beiden Behältern verschiedene Salze gleicher Konzentration, so ändert sich das Niveau nicht, die Salze mischen sich aber.

Eine weitere Förderung erfuhr die Frage der Endosmose und Exosmose durch Magendie's Untersuchungen. Er versteht unter Exhalation das Durchtreten der Flüssigkeit durch die Poren der Gefäße

von innen nach außen, sie wird durch den Blutstrom unterhalten. Magendie hatte eine ähnliche Versuchsanordnung wie Dutrochet. Er stellte das Grundgesetz auf, daß jeder feste und flüssige Stoff, der sich in der Körperflüssigkeit auflösen läßt, sich durch Gewebe hindurch einsaugt. Jede lebende Membran ist auch für Gasarten durchgängig, sie finden den Weg durch unsichtbare Poren. Auf diese Art wird das venöse in arterielles Blut umgewandelt.

Führt man heterogene Stoffe in das Blut ein, so wird die Viskosität des Blutes zu groß, es kann in den Kapillaren nicht mehr frei zirkulieren, auch wenn der Stoff an sich unschädlich ist. Das Eiweiß des Blutes gerinnt, die Lungengefäße werden verstopft. Der gleiche Vorgang tritt auch ein, wenn dem Blut zu viel Serum entzogen wird.

In diesem Zusammenhang soll auch über Ludwigs 1849 erschienene Arbeit über die endosmotischen Äquivalente und die endosmotische Theorie berichtet werden.

Ludwig kommt nach Versuchen mit Glaubersalz zu dem Resultat, daß das sogenannte endosmotische Äquivalent bei gleicher Temperatur für dieselben Stoffe keine konstante, sondern eine variable Größe ist. Es hängt von der Art des Salzes und vom Konzentrationsgrad der inneren Flüssigkeit ab. Mit Kochsalz treten bei höheren Konzentrationen für kleinere Salzmengen größere Wassermengen über, bei niedriger Konzentration schwindet der Unterschied. Beim Glaubersalz tritt der umgekehrte Vorgang ein.

Ernst Wilhelm von Brücke (1819—1892) nimmt im Kapillarraum zwei getrennte Schichten an, die erste besteht aus Wasser, die zweite aus Wasser plus Salz. In der Tierblase finden sich Schichten, die sich nur mit Wasser und nicht mit Salz tränken. Läßt man eine Blase sich in einer Lösung mit gleichbleibendem Salzgehalt imbibieren, so wird in ihrem Innern immer mehr Flüssigkeit von niedrigerer Konzentration enthalten sein als außerhalb. Auch Ludwig konnte feststellen, daß sich in einer solchen Blase zwei Flüssigkeitsschichten befinden, von denen die eine durch mechanische Mittel entfernt werden kann, während die andere der austreibenden Wirkung der Druckkräfte Widerstand leistet. Legt man eine Membran in eine Kochsalzlösung, so bleibt sie nach Brücke in der ersten Zeit vollkommen trocken, die Lösung fließt wie ein Öltropfen ab. Erst wenn die Kristallbildung beginnt und der Lösung Wasser entzogen wird, beginnt langsam die Durchfeuchtung. In der Membran befindet sich eine wäßrige Wand und eine salzige Mittelschicht. Die kleinsten Teilchen der Membran haben eine ausgesprochene Verwandtschaft zu Wasser, was aus der Kondensationskraft der Wasserdämpfe und der Begierde, als Salzlösungen Wasser aufzunehmen, hervorgeht. Die kleinsten Teilchen haben sich entweder selbst mit einer Wasserschicht umgeben, oder sie werden auf einen größeren Raum gebracht, der für Imbibitionsvorgänge wichtige Elastizitätskoeffizient sinkt. Das endosmotische Äquivalent ist abhängig vom Verhältnis der auf den Membranoberflächen befindlichen Salzwasser- und Wasserflächen zueinander. Die Differenz der Volumina kann nur durch die Wandungsschicht bedingt sein, die Wasser, aber kein Salz durchläßt.

An den Abschluß dieser Übersicht sollen die 1904 veröffentlichten Ergebnisse von Hartog Jakob Hamburger (1859—1925) über die osmotischen Verhältnisse des zirkulierenden Blutes gestellt werden. Hamburger injizierte in den Jahren 1882—1885 hypertonische Lösungen verschiedener Salze in großen Mengen. Wären die Wände der

Gefäße und die Blutkörperchen für Wasser und Salze vollkommen impermeabel, hätte das wasseranziehende Vermögen des Serums bedeutend ansteigen müssen. Das Plasma gewinnt aber sein ursprüngliches wasseranziehendes Vermögen sehr rasch wieder zurück. Zu seiner Kompensation wirken die verschiedenen Bestandteile des ursprünglichen Blutes, der injizierten Flüssigkeiten und der Gewebsflüssigkeiten zusammen. Parallel damit geht auch das Bestreben, die ursprüngliche Zusammensetzung des Plasmas zu erreichen. Das Wiederherstellen des vorherigen Wasseranziehungsvermögens ist keine Folge der Wiederherstellung der früheren Plasmazusammensetzung, sie wird sogar früher als diese erreicht. Während und unmittelbar nach der Injektion hypertensischer Lösungen entleeren Pferde große Harnmengen und dünnen Stuhl, da diese Lösungen Flüssigkeit anziehen. Bei hypotensiven Lösungen tritt die Harnentleerung nicht auf, die Flüssigkeit geht wieder ins Gewebe zurück und verläßt dieses nur allmählich.

Bei Hydrämie des Blutplasmas ist das wasseranziehende Vermögen des Serums, ungeachtet des Eiweißgehaltes, unverändert, der Kochsalzgehalt steigt. Bei Anhydrämie steigt der Eiweißgehalt, der des Kochsalzes sinkt. Injiziert man hyper- und hypotensische Lösungen in die Blutbahn, so zeigen die roten Blutkörperchen des betreffenden Individuums in vitro bei gleicher Kochsalzkonzentration Farbstoffaustritt wie vor der Injektion. Nach großen Aderlässen steigt das wasseranziehende Vermögen der Erythrocyten, es wird nach einiger Zeit wieder normal, nach einer weiteren Blutentziehung steigt es wieder. Bei Anhydrämie ist es unverändert. Die Erythrocyten des zirkulierenden Blutes haben das Bestreben, ihr wasseranziehendes Vermögen konstant zu halten.

Nach Ludwig wird die Lymphe durch Filtration der Flüssigkeit des Blutes durch die Kapillaren gebildet. Nach Rudolf Peter Heinrich Heidenhain (1834—1897) nimmt das Kapillarendothel aus dem Blut Stoffe auf und scheidet sie nach Bedarf in die Lymphe ab.

Nach Ernest Henry Starling (1866—1927) wird die Lymphbildung durch den Kapillardruck und die Alteration der Gefäßwand geregelt. Julius Friedrich Cohnheim (1839—1884) faßt die Lymphe als Transudat, als Produkt aus Filtration und Diffusion, auf.

Hamburger beschäftigte sich weiter mit der Genese von Ödem und Hydrops und ihrer Resorption. Nach Ludwig leisten die Lymphbahnen die Hauptarbeit. Magendie, Hamburger, Starling und andere haben in verschiedenen Versuchen nachgewiesen, daß die Ödemflüssigkeit von den Blutgefäßen aufgenommen wird. Die Unterbindung des Ductus thoracicus brachte keine Änderung in der Resorption. Sie kommt durch Imbibition und die mitschleppende Wirkung des Blutstromes zustande.

Nach Adolph Fick (1829—1901) gibt es eine molekulare Imbibition, die Aufnahme von Flüssigkeit durch homogene Substanzen wie Gelatine, und eine kapillare, die Aufnahme von Flüssigkeit in die Poren und Kanäle poröser Körper wie Bindegewebe und Tonerde. Wenn sich Flüssigkeit in der Bauchhöhle befindet, so wird sie von der homogenen Kittsubstanz, die zwischen den Endothelzellen liegt, aufgenommen. Der Weg wird dann mittels der kapillaren Imbibition durch die Bindegewebsspalten fortgesetzt, nur ein kleiner Teil geht via Lymphgefäße. Hamburger stellte folgende Versuchsanordnung auf: Die Blutgefäße werden durch ein Gelatinerohr dargestellt, die Gewebsspalten durch einen Mantelraum. In diesem befindet sich hyper-iso-hypotensische Flüssigkeit. Durch das Rohr wird ein Serumstrom geleitet.

Je mehr Flüssigkeit der Mantelraum beherbergt, umso schneller fließt der Serumstrom. Je mehr der hydrostatische Druck im Mantelraum den im Rohr übertraf, um so schneller erfolgte der Übergang. Mit Steigerung des Druckes wird die Resorption beschleunigt, nur oberhalb einer bestimmten Grenze erfolgt wieder Verminderung, da die größeren Venen komprimiert und der Abfluß aus den Kapillaren behindert wird. Der hydrostatische Druck ist im distalen Teil der Kapillaren niedriger als im proximalen. Nach Starling steigt die Lymphmenge nach erhöhtem Kapillardruck an, sie wird eiweißärmer. Das Blut bleibt dabei unverändert, in den Kapillaren überwiegen die kolloidalen Substanzen relativ, die Resorption ist gesteigert. Im distalen Teil des Kapillarnetzes ist die resorbierende Kraft des Eiweißes größer als im proximalen, weil der Prozentgehalt an Eiweiß im Plasma durch die Kohlensäureeinwirkung zugenommen hat. Nach Hamburger braucht es zur Resorption 5 Faktoren: 1. Die Tendenz des zu resorbierenden Inhaltes, der wasseranziehenden Kraft des Blutserums gleich zu werden. Anisotonische Lösungen werden isoton, lange bevor die Resorption beendet ist. 2. Die Imbibition und die mitschleppende Wirkung des Blutstromes. 3. Die Diffusion. 4. Den Filtrationsdruck. 5. Den osmotischen Druck des Eiweißes.

Des weiteren gibt Hamburger eine Übersicht über die osmotischen Druckverhältnisse des Serums. Zur Bestimmung des osmotischen Druckes von tierischen Flüssigkeiten werden 4 Methoden verwendet: 1. Die Pflanzenzellmethode, die seröse Flüssigkeit, die in der Hälfte der Zellen Plasmolyse hervorruft, ist isotonisch mit der Kochsalzlösung, welche dasselbe herbeigeführt hat. 2. Die Blutkörperchenmethode. Man bestimmt die Menge Wasser, mit der das Serum verdünnt werden muß, um einen beginnenden Farbstoffaustritt aus den Blutkörperchen herbeizuführen. Das verdünnte Serum ist isotonisch mit einer Kochsalzlösung, die denselben Effekt zeigt. 3. Die Haematokritmethode. Man hat vier Kapillarröhren mit Blut und zentrifugiert so lange, bis die Sedimente gleichbleibende Volumina zeigen. Dann gibt man in ein frisches Röhrchen das Sediment, mischt es mit Kochsalz verschiedener Konzentration und zentrifugiert wieder, bis die Sedimente gleichbleibende Volumina zeigen. Die Lösung, die die ursprüngliche Sedimenthöhe unverändert gelassen hat, ist isotonisch mit dem ursprünglichen Serum.

Eykman untersuchte das Serum gesunder Neger und Weißer in den Tropen. Er fand das Serum mit einer 0,84–0,89% Kochsalzlösung isotonisch. Es bestehen keine Rassenunterschiede. Bei Krankheiten, vor allem Anaemien, kommt es zu stärkeren Schwankungen, besonders die untere Grenze wird häufig unterschritten. Es können nicht unwesentliche Tagesschwankungen bei der gleichen Person vorkommen. Nach der Nahrungsaufnahme erhöht sich der osmotische Druck durch Salzzufuhr. Er kann durch Wassergabe erniedrigt werden. Nach Blutentziehungen sind die Schwankungen unwesentlich. Die 4. Methode ist die Gefrierpunktniedrigung. Sie bestätigt die Ergebnisse der Blutkörperchenmethode.

Versucht man den osmotischen Druck durch verschiedene experimentelle Einflüsse zu ändern, so sieht man, daß er bald wieder zur Norm zurückkehrt. Bei Asphyxie tritt Erhöhung ein, wobei neben der Kohlensäure noch andere Faktoren wirken müssen. Er ist in der V. hepatica höher als in der V. portae. Nahrungskarenz steigert den osmotischen Druck, ebenso Phosphorzufuhr, die Unterbindung des Ductus thoracicus senkt ihn.

Die Geschichte der Kochsalzinfusion

Nachdem die grundlegenden Voraussetzungen für eine intravenöse Therapie angeführt wurden, kann zur Besprechung ihrer Hauptanwendungsgebiete im 19. Jahrhundert übergegangen werden.

Dieses Gebiet der intravenösen Injektion war das erste, das vor seiner allgemeinen Anwendung physiologisch und chemisch genau durchstudiert worden war. Die Grundlage schuf Friedrich Goltz (1854—1902) mit seiner 1864 erschienenen Arbeit über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. Beim bekannten Klopversuch am Frosch sieht man die Mesenterialvenen strotzend mit Blut gefüllt, die übrigen Gefäßgegenden sind blutleer. Die Blutüberfüllung entsteht durch die Erschlaffung der Gefäße, die durch die mechanische Erschütterung getroffen wurden, diese hebt den Tonus auf. Um die Blutbewegung zu unterhalten, muß das ganze Gefäßsystem strotzend mit Blut gefüllt sein. Auch das ruhende Blut steht unter einer gewissen Spannung. Sobald die Gefäße eines großen Gebietes durch die Erschlaffung der Muskulatur eine bedeutende Vergrößerung erfahren, ist diese Bedingung nicht erfüllt. Beim Klopversuch wirft das Herz mit jedem Schlag Blut in die Arterien, die jetzt nicht gespannt sind und mehr Blut fassen können. Venen halten das noch zufließende Blut zur Ausfüllung des Raumes fest. Die erschlafften Gefäße bereichern sich auf Kosten der normal gespannten. Das Blut fließt nur ganz gering oder gar nicht in die Hohlvenen zurück. In den Cavae sinkt daher die Spannung, die dem Herzen in der Diastole zufließende Blutmenge verringert sich immer mehr, in der Systole wird immer weniger ausgeworfen, das Herz ist ein leeres Pumpwerk, es vergeudet seine Kraft.

Durch die Erweiterung der Bauchgefäße wird ein Mißverhältnis zwischen Gefäßraum und Gefäßinhalt geschaffen. Der Raum ist für die vorhandene Blutmenge zu groß. Dieser Zustand kann ausgeglichen werden, indem entweder reichlich Flüssigkeit aufgenommen oder indem der Gefäßraum verengert wird. Die Natur wählt den zweiten Weg. Das Aufsteigen des Blutes in der Vena cava inf. ist durch die Kontraktion der kleinen Gefäße in der unteren Körperhälfte bedingt. Diese Triebkraft der Blutbewegung ist von dem zentral regulierten vitalen Tonus der Gefäße abhängig. Wenn die Arterienwand erschlafft, sich die Spannung vermindert, geben die Arterien kein Blut mehr an die Kapillaren und Venen ab, die Blutströmung hat aufgehört. Im Klopversuch vergrößert sich der Durchmesser der Venen um das Vierfache, der Inhalt sinkt relativ um das Sechzehnfache, was wie ein großer Blutverlust wirkt. Wird das Zentralnervensystem zerstört, so erlischt der Tonus allmählich, nicht so schnell wie bei der direkten mechanischen Schädigung der Gefäße. Eine schnelle Verminderung des Tonus kommt auch dann zustande, wenn vor der Schädigung des Zentralnervensystems ein großer Aderlaß stattgefunden hat. Das Nachlassen der erhöhten Zusammenziehung ist dann viel plötzlicher.

Im Klopversuch wird der Raum der Bluthahn vergrößert. Beim Aderlaßversuch wird der Inhalt herabgesetzt, er reicht zur Ausfüllung

des normalen Raumes nicht aus. Das bedeutet das gleiche Mißverhältnis, die gleiche Wirkung auf das Herz. In beiden Fällen kann das Mißverhältnis durch den Tonus ausgeglichen werden, indem er den Raum so weit verengt, bis dieser dem Inhalt angepaßt und damit die nötige Spannung erreicht ist.

Die Blutbewegung hängt 1. vom Herzen ab, das durch seine rhythmischen Zusammenziehungen das die Bewegung erzeugende Element ist, und 2. vom Gefäßtonus, der die Bewegung ermöglicht. Die Zentren für den Tonus liegen in Rückenmark und Medulla oblongata, die Nervenfasern gehen über den Grenzstrang.

Beim Menschen tritt nach größeren Blutverlusten Erlöschen der Herztätigkeit, Aufhören des Pulses, Stockung der Blutbewegung und Ohnmacht auf. Nach einiger Zeit erscheint der Puls wieder, er ist klein und hart. Durch die tonische Zusammenziehung sämtlicher kontraktile Gefäße ist der Gefäßraum inzwischen so verkleinert worden, daß der Rest des vorhandenen Blutes zur prallen Füllung ausreicht. Das Herz kann wieder wirksam arbeiten. Der Blutdruck erreicht wieder seine frühere Höhe. Bei dieser spontanen Anpassung ist zunächst die Veränderung des Tonus die Hauptsache, später kommt dann die Aufnahme von Lymphe und das Aufsaugen von Wasser aus dem Darm ins Blut hinzu.

Nach Goltz liegt der Hauptwert der Transfusion in einer Verbesserung der mechanischen Verhältnisse. Als Infusionsflüssigkeit schlägt er eine entsprechende Menge gewärmter, gut mit Luft geschüttelter Eiweißlösung von Blutkonzentration vor.

Hugo Kronecker (1859—1914) infundierte mit seinen Schülern 1879 Hunden nach großen Blutverlusten Kochsalzlösungen, 6 g Kochsalz und 0,05 g Natriumhydrat wurden in 1 Liter destilliertem Wasser gelöst. Zwei Hunden wurde aus der Carotis so viel Blut entnommen, als überhaupt abfloß. Der erste Hund verlor 0,6% der gesamten Blutmenge, der zweite Hund 0,5%. Die Herztätigkeit war nur mehr schwach. In die Jugularis wurde die gleiche Menge der Lösung infundiert. Beide Hunde erholten sich vollkommen.

1881 erschien die Habilitationsschrift von Emil Schwarz (geb. 1865): „Über den Wert der Infusion alkalischer Kochsalzlösungen in das Gefäßsystem bei acuter Anaemie.“ Diese Untersuchungen wurden für eine allgemeine Anwendung der Infusion bahnbrechend.

Durch die vielen, unangenehmen, oft tödlichen Zwischenfälle kam die Transfusion in Mißkredit, in den achtziger Jahren wurde sie nur mehr bei akuter und perniziöser Anaemie verwendet, und auch da nur selten und ohne große Hoffnung. Da die damals üblichen Mengen von 100—200 ccm sehr klein waren, konnten sie nicht vor dem Verbluten retten.

Brinton, Thomas, Howe, Hunter hatten als Ersatz die intravenöse Milchinfusion vorgeschlagen, die sich als noch gefährlicher erwies.

Die bisherige Auffassung vom Verblutungstod ging dahin, daß es sich um eine Erstickung handle. Die verbleibende Menge Oxyhaemoglobin reiche nicht aus, um die wichtigen Zentren mit Sauerstoff zu versorgen. Die Anzahl der roten Blutkörperchen sei zu klein, um das venöse in arterielles Blut umzuwandeln und um die organischen Blutbestandteile zu verbrennen. Die Lunge arbeitet trotz vermehrter Anstrengung erfolglos, es kommt zu einer Anhäufung von Kohlensäure im Blut, was zuerst die Zentralorgane vermehrt erregt — Dyspnoe verursacht — und schließlich lähmt. Der Tod erfolgt nicht durch die zu

geringe Menge Blutes an sich, sondern an einem Mangel an roten Blutkörperchen.

Diese Ansicht wurde von Goltz durch seine Lehre vom mechanischen Verblutungstod widerlegt. Es kommt also darauf an, das zu weite Gefäßsystem durch eine indifferente Flüssigkeit soweit aufzufüllen, daß der zum kontinuierlichen Kreisen nötige Spannungsgrad erreicht wird. Diese indifferente Flüssigkeit, die durch ihre Qualität weder Nutzen noch Schaden macht, ist eine 0,6% Kochsalzlösung.

Es bleibt unbestritten, daß es Fälle von akuter Anaemie gibt, bei denen die Menge roter Blutkörperchen wirklich nicht genügt. Der Patient stirbt aber dann noch immer früher, als es dem Sauerstoffmangel entsprechen würde, da er schon vorher dem mechanischen Verblutungstod zum Opfer fällt.

Die Therapie der akuten Anaemie soll das noch vorhandene Blut nach dem Herzen, Lunge, Zentralnervensystem hinleiten und eine Stauung an weniger wichtigen Gebieten verhindern. 500 ccm einer 0,6% Kochsalzlösung fügt man 1 Tropfen kohlensaures Natron hinzu. Diese Lösung ist leicht zu beschaffen, sie ist nicht zersetzlich, macht weder Gerinnelsbildung noch schädigt sie die roten Blutkörperchen. Die von Goltz vorgeschlagene Lösung erwies sich als zu schädlich.

Schwarz zeigte an 11 Kaninchen, denen vorher kein Blut entzogen worden war und denen er 30—35 ccm Kochsalzlösung infundierte, daß diese vollkommen unschädlich sei. Einer zweiten Reihe Kaninchen wurde $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der Gesamtblutmenge entzogen. Während die Kaninchen, die man ihrem Schicksal überließ, zugrunde gingen, erholten sich die Tiere, denen eine dem Blutverlust entsprechende Menge Kochsalz infundiert worden war, vollkommen und rasch. Der Puls wurde bald nach der Infusion kräftiger, die flache, seltene Atmung besserte sich. Die Urinuntersuchung nach dem Versuch ergab nichts Abnormes. Nach einigen Tagen trat eine starke Leucocytose auf, die am 6.—8. Tag den Höhepunkt erreichte. Es entstand eine beträchtliche Hydraemie. Die Erythrocyten wurden nicht angegriffen, es entstanden weder Thrombosen noch Infarkte, Exsudate oder Transudate.

In einer dritten Versuchsreihe entzog Schwarz bis zur Hälfte der Gesamtblutmenge. Der Blutdruck fiel stark ab. Nach der Infusion einer entsprechenden Menge Kochsalzlösung stieg der Blutdruck wieder auf seine normalen Werte.

In einer vierten Versuchsreihe stellte Schwarz fest, daß ein Verlust der Hälfte der Blutmenge durch Kochsalzlösung ausgeglichen werden kann, bei zwei Drittel wurde nur eine vorübergehende Belebung erzielt.

Die Infusion von Kochsalzlösung erzeugt eine hochgradige Hydrämie. Trotzdem kommt es zu keiner nennenswerten Blutung aus der Wunde, wenn der Blutdruck normalisiert ist. Bei Blutverlusten von $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{5}$ erholen sich die Tiere trotz Infusion langsamer, die Zeichen der Anaemie bestehen länger als bei kleinen Blutverlusten.

Schwarz gibt als Indikation der 0,6% Kochsalzinfusion beim Menschen an: 1. die hochgradige akute Anaemie, bei welcher das Leben durch eine Zirkulationsstörung bedroht ist. Die Zeichen dafür sind ein schwacher und unregelmäßiger oder unfühlbarer Puls, Cyanose und Ohnmacht. 2. Bei Kollapszuständen mit starker Depression des Nervensystems und der Herztätigkeit nach einer eingreifenden Operation und schweren Verletzungen, die sich durch Blutverlust allein nicht erklären lassen. Das ist der Fall bei langandauernden Bauchhöhlenoperationen, Herausnahme voluminöser Tumoren, eine plötzliche Herabsetzung

hohen intraabdominalen Druckes. Einwirkung von Luft, desinfizierenden Flüssigkeiten, mechanischer Reizung der Baucheingeweide. Auch hier werden die Gefäße gelähmt, es fließt ihnen aus dem übrigen Gefäßsystemen solange Blut zu, bis die Druckdifferenz ausgeglichen ist, das heißt bis der Druck in den übrigen Gefäßgebieten herabgesetzt und damit die Gesamtzirkulation gestört wird. In den Bauchgefäßen häuft sich das Blut an, ohne zu zirkulieren. Eine Verengung der Bauchgefäße tritt erst nach längerer Zeit ein.

Die Kochsalzinfusion soll warm sein, damit die Körpertemperatur schneller ansteigt. Die arterielle Infusion hat den Vorteil, daß der Blutdruck im arteriellen System schneller ansteigt und die Salzlösung schneller zum Herzen kommt und sich besser mit dem Blut mengt. Aus praktischen Gründen nimmt man aber eine oberflächliche Vene. Nach der Infusion von 100—150 ccm soll man einige Sekunden warten, damit sich die Lösung mit dem Blut mischen kann. Die zu infundierende Menge richtet sich nach dem Blutverlust und nach dem Effekt der bereits infundierten Menge. 500 ccm sind das Minimum, man kann das 3—4fache Quantum ohne Gefahr injizieren.

Dimitri von Ott (1855—1929) beschäftigte sich im Jahre 1883 mit der Frage, was mit der infundierten Flüssigkeit im Organismus geschieht. Wird eine größere Menge ohne vorherige Blutentziehung infundiert, so geht sie noch während des Versuches durch Urinentleerung ab. Bei entbluteten Tieren findet diese Harnentleerung nicht statt, sonst würde sehr bald die frühere Lebensgefahr zurückkehren. Dieser Befund spricht für ein Verbleiben der infundierten Flüssigkeit im Organismus, aber nicht unbedingt für ein solches im Gefäßsystem. In der Zwischenzeit haben sich die Gefäße an den verringerten Inhalt adaptiert, so daß eine weitere Spannungsabnahme verhindert wird. Die wochenlange bestehende Hydraemie beweist aber, daß die Flüssigkeit solange in den Gefäßen bleibt. Die Hydraemie wurde durch häufige Blutkörperchenzählung festgestellt. Die Harnmenge und -zusammensetzung richtet sich nach der Nahrung. Der Gehalt des hydrämischen Blutes an organischen Bestandteilen bleibt bei Hunden auch dann über 50%, wenn $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der Blutmenge durch Kochsalzlösungen ersetzt worden war. Die stärkste Blutverdünnung findet sich sofort nach der Infusion, dann nimmt die Regeneration der organischen Stoffe so lange zu, bis der normale Wert wieder erreicht ist. Die roten Blutkörperchen zeigen in den ersten 4—9 Tagen die stärkste Depression, die Abnahme ist erheblicher als die der organischen Bestandteile, aber noch immer kleiner, als es dem errechneten Wert entspricht, bei zwei Drittel Blutverlust beträgt die Depression 50%. Die Regeneration ist schneller als bei den organischen Bestandteilen wieder erreicht. Sofort nach der Operation findet sich eine relative Leucocytose, die mit der Zeit ausgeglichen wird.

Bei der Bluttransfusion tritt die Hydraemie später ein, bleibt aber viel länger bestehen und die Regeneration braucht viel längere Zeit, der Organismus scheint gehemmt zu sein. Hier ist die Oligocythaemie viel ausgesprochener als die Verarmung an organischen Bestandteilen. Da der Körper das transfundierte Blut wieder ausscheidet, braucht er Zeit und Kraft, daher kommt der Organismus in eine ungünstige Reaktionslage und kann sich nicht so schnell von der Hydraemie befreien.

Durch die Hydraemie werden die Diffusion mit den Gewebesäften und die Zirkulation durch Verringerung des Reibungswiderstandes der Gefäßwände gestört. Die roten Blutkörperchen werden durch die Ver-

änderung des sie umspülenden Mediums geschädigt. Da Kochsalzlösung eine zwar stärkere, aber nur kurzdauernde Hydræmie macht, wirkt sie weniger nachteilig als die durch Blut erzeugte, die schwächer, aber sehr lange anhaltend ist. Bei sehr großen Blutverlusten, bei denen die Tiere wegen Mangel an roten Blutkörperchen zugrunde gehen, kann nur die Transfusion helfen.

Kronecker beteiligte sich 1884 wieder an der Diskussion. Nach seinen Versuchen und Berechnungen passieren 12–18 ccm Blut pro Sekunde die Vena jugularis. Bei sehr anaemischen Tieren ist die Geschwindigkeit auf die Hälfte herabgesetzt. Man soll deshalb nicht mehr als 6–8 ccm pro Sekunde infundieren, sonst wird das Herz ausschließlich mit Kochsalzlösung gefüllt und seine Leistungsfähigkeit noch stärker herabgesetzt. Da der Druck in den großen Venen 1 ccm Hg—15 ccm NaCl beträgt, soll dies der maximale Infusionsdruck bei normalem Widerstand sein.

Albert Dastre (1844–1917), Loye und Hermann Sahli (1856–1935) befaßten sich in der Zeit von 1888–1890 mit der Frage, ob der tierische Organismus mittels der Kochsalzlösung ausgewaschen werden könne. Mehr als das Vierfache des Blutvolumens läßt sich allmählich in die Blutbahn infundieren. Werden einem Hund 0,7 ccm pro Minute und kg Körpergewicht infundiert, scheidet er in jedem Zeitmoment soviel Urin aus, als Kochsalzlösung injiziert wurde. Bei größerer Geschwindigkeit häuft sich die Flüssigkeit im Organismus an. Auch Darm und Speicheldrüsen sind an der Ausscheidung beteiligt. Zuerst wird die Lösung in Blut und Geweben deponiert, erst wenn der Wassergehalt eine bestimmte Höhe erreicht hat, setzt die Diurese ein. Das spezifische Gewicht des Urins nimmt immer mehr ab und gleicht dem der infundierten Lösung. Nach Beendigung der Infusion stellt sich allmählich die frühere Beschaffenheit des Urins wieder her. Dieser Vorgang wird als Auswaschung bezeichnet. Das Gewebe wird durch diese Auswaschung nicht geschädigt, es werden dem Organismus nur die Schlacken entzogen. Die Forscher wollten durch diese Auswaschung den Körper von Giften verschiedener Art befreien. Vor Beginn des Eingriffes muß geprüft werden, ob die Nieren die vermehrte Arbeit auch leisten können. Dastre und Loye erhielten negative Resultate bei Versuchen, Bakterien und ihre Gifte auf diese Art entfernen zu wollen. Diese Methode wurde auch für die Bekämpfung von Autointoxikationen wie Coma diabeticum, Uraemie und anderes vorgeschlagen.

1886 veröffentlichte Albert Landerer (1854–1904), der sich um die Verbreitung der intravenösen Injektion größte Verdienste erworben hat, seine Erfahrungen über Transfusion und Infusion. Da immer noch genügend Blut im Körper vorhanden sei, erübrige sich eine Transfusion. Landerer hatte schon seit 1881 Versuche mit Kochsalzlösungen ohne wesentlichen Erfolg angestellt. Besser wirke eine Mischung von 1 Teil defibriniertem Blut mit 5–4 Teilen alkalischer Kochsalzlösung, selbst bei sehr großen Blutverlusten. Es traten keine der damals üblichen Transfusionszwischenfälle auf. Später schlug er eine 0,7% Kochsalzlösung vor, der 5–4% Zucker beigegeben war. Diese Mischung wirke zugleich als Nährlösung, die mühelos verwertet werden könne. 1000 ccm einer 3% Zuckerlösung decken den Wärmehaushalt eines gesunden Menschen für eine Stunde, sie liefert soviel Nährmaterial, als in 300 ccm Blut enthalten ist. Durch die Zucker-Kochsalzlösung wird dem Herzen über die ersten schweren Stunden hinweggeholfen. Der Zucker zieht die Parenchymsäfte an, was das Gefäßsystem wieder auffüllt. Der Blut-

druck steigt dabei um 50–40%. Die Zuckerlösung ist dickflüssiger als die Kochsalzlösung, sie steht daher der Blutkonsistenz näher. Die Salzlösung passiert die Kapillaren ohne Widerstand, dieser ist aber für einen normalen Blutdruck und Kreislauf unerlässlich. Bei Vergiftung mit Nitrobenzol, Chloralhydrat und Kohlenmonoxyd wurde den Versuchstieren zuerst ein Aderlaß gemacht und dann die Zucker-Salzlösung infundiert. Der Zucker beschleunigt die Ausscheidung der Gifte aus den lebenswichtigen Organen durch energische Flüssigkeitsdurchströmung. Bei Cholera und anderen Krankheiten, die mit einem großen Flüssigkeitsverlust einhergehen, ist die Zuckerlösung kontraindiziert, da diese noch mehr Wasser aus den Geweben entfernt und sie noch stärker austrocknen würde.

Justus Gaule (1849–1916) hatte festgestellt, daß das Blut eine intravenöse Zufuhr von sogar 20–50% Zuckerlösung verträgt, der Zucker wird im Körper rasch und energisch verwertet und verbrannt. Menschliche Blutkörperchen lösen sich *in vitro* in 5% Zuckerlösungen nicht auf, sie halten sich sogar besser als in Kochsalzlösungen.

Theodor W. Engelmann (1845–1909) machte 1905 darauf aufmerksam, daß in der Literatur die verschiedensten Zahlen für „physiologische“ Kochsalzlösungen angegeben sind. Entscheidend ist die Indifferenz dem Organismus gegenüber. Für den Frosch haben Nasse, Hamburger und Landois 0,6% angegeben. In solchen Lösungen behalten Froschmuskeln ihre Erregbarkeit am längsten. Er verweist auf die Arbeit Hamburgers über die Bestimmung der osmotischen Verhältnisse des menschlichen Serums. Engelmann folgert daraus, daß die 0,9% Kochsalzlösung dem Serum isotonisch und die für den menschlichen Körper am meisten indifferente Salzlösung ist. Der Autor läßt aber die Frage offen, ob sie damit wirklich „physiologisch“ ist oder doch nur „isotonisch“.

Vor diesen Untersuchungen schon waren therapeutische Erfolge mit der Kochsalzinfusion bekannt geworden. In der „Lancet“ des Jahres 1832 schlagen Thomas Latta (gest. 1833), O'Shoughnessy, Robert Lewins und andere die Infusion von Salzlösungen bei Cholera vor. Ihre charakteristischen Symptome sollen auf der Stagnation des venösen Systems und dem rapiden Aufhören der Arterialisierung beruhen. Deshalb bestehen die blaue Haut und die Untertemperaturen und das Aufhören der allgemeinen Sekretion. Die Arterien enthalten schwarzes Blut, die Lungen produzieren keine Kohlensäure mehr, die Expirationsluft ist nicht erwärmt. Einige Autoren empfehlen große Aderlässe, um die venöse Stauung zu verhindern und die Zirkulation wieder herzustellen, andere die Inhalation von Sauerstoff und Lachgas. Durch große Aderlässe wird der Körper, und damit seine Widerstandskraft nur noch mehr geschwächt. Da die Arterialisierung nichts anderes als eine Oxydation ist, kann man sich vorstellen, daß sie nicht nur durch reines Sauerstoffgas in den Lungen, sondern auch durch oxydierte Flüssigkeiten eintreten kann. Nitrate und Chlorate können Metalle oxydieren, bringt man sie mit dem Blute in Kontakt, so oxydieren sie auch schwarzes Cholerablut. Im Reagensglas gelang der Versuch. Außerdem zeigten sich diese Salze im Tierversuch als unschädlich. Latta fügt noch hinzu, daß bei Cholera ein großes Defizit an Wasser und Salzen besteht. Da durch Trinkenlassen das Erbrechen und der Durchfall eher noch verschlimmert werden, ist die Infusion von Salzlösungen angezeigt. Latta löst 5 Drachmen Chlorid, 2 Scrupeln Carbonat in 6 Pinten Wasser und erwärmt es, da sonst Kälte und

Schüttelfrost auftreten. Sobald sich das Blut mit der infundierten Flüssigkeit gemischt hat, wird es warm und flüssig, der Kadaverausdruck des Gesichtes verschwindet, die Wärme und das subjektive Wohlbefinden kehren zurück, die Stimme wird kräftiger, das Blut zeigt jetzt wieder seine normale Farbe. Sobald diese günstige Wendung dank der Infusion eingetreten ist, werden oral milde und warme Stimulantien gegeben. Der Patient wird weiter beobachtet, da die Cholerasympptome wiederkehren können. Man wiederholt die Infusion, sobald sich der Puls wieder verschlechtert. Es werden nie mehr als 2—3 Unzen pro Minute infundiert. Die zu injizierende Menge richtet sich nach dem Zustand, je stärker der Kollaps, um so mehr muß infundiert werden. Wird zu wenig oder zu spät infundiert oder sind die organischen Veränderungen zu weit fortgeschritten, so bleibt der Erfolg aus. Um eine Phlebitis zu vermeiden, soll man nur einmal in die gleiche Vene infundieren und die Wunde sorgsam behandeln. Neben den englischen Ärzten haben auch Zimmermann in Hamburg und Froriep in Berlin hoffnungslose Stadien der Cholera auf diese Art mit Erfolg behandelt.

Johann Jacob Bischoff (1841—1892) in Basel war 1881 der erste, der die Kochsalzinfusion auf der Grundlage, die Goltz und Schwarz geschaffen haben, angewendet hat. Bei einer 31jährigen Primipara mußte nach einer Zangenextraction die Placenta manuell gelöst werden, es folgte eine abundante Blutung. Kollaps trat trotz Analeptics ein. Es wurde die linke Arteria radialis freigelegt und im Laufe einer Stunde 1250 g infundiert. Die Patientin erholte sich schon während der ersten Infusion. Die linke Hand erblaßte, sofort nach der Injektion kehrten Farbe und Sensibilität zurück. Bischoff zog die intraarterielle Infusion vor, da bei hochgradiger Anaemie die subcutanen Venen schwer aufzufinden sind.

Theodor Kocher (1841—1917) veröffentlichte 1882 einen Fall von Jodoformvergiftung mit Kollapserscheinungen, der nach der Infusion von 500 g Kochsalzlösung eine sofort merkliche Besserung des Pulses und der übrigen Kollapserscheinungen zeigte.

Im gleichen Jahre berichtete Hermann Kümmell (1852—1937) zwei günstig verlaufene Fälle bei hochgradigen Blutungen. Beide Infusionen wurden intraarteriell ausgeführt. Beim zweiten Fall, einer 61jährigen Frau, trat nach der Infusion eine starke Anschwellung der Hand auf, sie war die Folge einer Zersprengung des Kapillarnetzes und Eindringen von Flüssigkeit ins Gewebe. Die Wunde wurde rapid gangraenös. Es war eine Thrombosierung der Arteria ulnaris vom Ellbogen bis zum Handgelenk aufgetreten. Neben der darniederliegenden Herztätigkeit gab Kümmell dem hohen Druck des Einpressens ins Gefäß die Schuld an diesem Unglücksfall.

Schwarz selbst veröffentlichte 1882 einen vorübergehenden Erfolg bei einer Frau, die bei der Exstirpation eines Cervixcarcinoms in einen tiefen Kollaps verfiel, da schon Monate vor der Operation profuse Blutungen aufgetreten waren.

1883 veröffentlichte Otto Küstner (1849—1931) einen Erfolg durch Infusion bei einem Partus immaturus mit starker Blutung und I. Szumann bei einem 15jährigen Jungen, der durch einen Arbeitsunfall schwerste Verletzungen erlitten hatte. Szumann schlägt vor, die Infusion bei jeder Operation, bei der ein großer Blutverlust und Kollaps zu befürchten sind, bereitzuhalten. 1884 berichtete Fux von einem Bluter, bei dem eine Operation durchzuführen war. Diese wurde

gut überstanden, da prophylaktisch 250 ccm Kochsalzlösung intravenös gegeben wurde.

1885 wurde von Max Kortüm auch bei chronisch-anämischen Zuständen die Kochsalzinfusion angewendet. Nach einer besonders heftigen Uterusblutung bei einer Frau, die schon längere Zeit vorher aus den Genitalien geblutet hatte, wurden 400 ccm infundiert. Die Kollapserscheinungen waren sehr bald behoben, die Wirkung blieb eine nachhaltig günstige.

Es meldeten sich auch kritische Stimmen. Karl Maydl (1853—1903) und Hilary Schramm (geb. 1857) leugneten den mechanischen Verblutungstod, und damit den lebensrettenden Einfluß der Kochsalzinfusion. Für diese Autoren bedeutet sie nur ein besonders kräftiges Analepticum für das Herz. Sie wenden die Infusion trotzdem an, weil ihre Wirkung schneller eintritt und länger anhält als bei anderen Analeptis. Schramm sieht in dem Umstand, daß die Besserung immer wieder verschwindet, ein Zeichen, daß die Blutmenge im Organismus absolut zu klein ist. Immerhin kann mit der Infusion Zeit gewonnen werden, bis eine Transfusion möglich ist oder um den Kranken wenigstens eine Zeit am Leben zu erhalten.

Nach Otto Leichtenstern (1845—1900) ermöglicht die Kochsalzinfusion solange warten zu können, bis die regenerierten Blutkörperchen den durch Kochsalz wieder hergestellten mechanischen Bedingungen des Kreislaufes die volle Suffizienz hinzugefügt haben. Diese Verbesserung der mechanischen Bedingungen hat die Infusion anderen Analeptis voraus. Leichtenstern vermeidet allzu große Infusionsmengen, da sonst die Blutverdünnung zu groß wird. 1890 wurde von einem englischen Autor ein Fall veröffentlicht, bei dem in 36 Stunden 14 Liter infundiert worden waren. Bei der Sektion fanden sich Anasarka, ein Hydrothorax, Ascites, die Gefäße entledigten sich bald der allzu großen Flüssigkeitsmenge. Das Minimum beträgt 500—800 ccm, sind zwei und mehr Liter nötig, um den Gefäßtonus wiederherzustellen, so ist der absolute Mangel an Sauerstoffträgern an sich tödlich und durch die Infusion nicht mehr korrigierbar.

Georges Hayem (1841—1935) führte die Kochsalzinfusion mit großen Mengen von neuem in die Kollapsbehandlung bei Cholera ein. Seine Lösung enthielt auf 1000 ccm destilliertes Wasser 5,0 Natr. chlor. und 10,0 Natr. sulfur.

Es wurden auch Erfolge bei Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd und Leuchtgas gemeldet (Wilkie, Jersey, Gordon, Schreiber, Rinne). Durch einen Aderlaß soll ein Teil des Giftes entfernt werden, die Infusion verdünnt den verbleibenden Rest, die Nierensekretion wird angeregt, die Giftstoffe dadurch rascher ausgeschieden. Es erhöht sich der Blutdruck und in den erweiterten Gefäßen kreist das angesammelte Blut von neuem im Körper. Außerdem soll die Infusion eine erregende Wirkung auf die nervösen Zentren haben.

Oswald Feis (geb. 1866) stellte 1894 eine lebensrettende Wirkung nicht fest, die belebende Wirkung bestätigt auch er.

Philipp Knoll (1841—1900) stellte 1895 die verschiedenen Gefahren zusammen, die den Organismus bei der Infusion treffen können. Cohnheim und Lichtheim hatten schon vorher festgestellt, daß Kaninchen maximal eine Menge infundierter Kochsalzinfusion vertragen, die 46% ihres Körpergewichtes nicht überschreiten. Knoll kommt zu 38 bis 115%, da es große individuelle Unterschiede gibt, die von der Fähigkeit

abhängen, die zugeführte Flüssigkeit auf unschädliche Weise auszuscheiden und dadurch eine Überfüllung des Herzens zu vermeiden. Die meisten Tiere zeigen bald Nasenflügel- und Flankenatmung und gehen zugrunde, bevor man noch 50% infundiert hat. Die Sekretion aus der Nase nimmt zu, der Nasenkanal wird durch das Sekret verstopft, schließlich kommt es zum Lungenödem. Die Dyspnoe kann behoben werden, wenn rechtzeitig eine Trachealkanüle eingelegt wird. Später kommt es auch mit ihr zur Dyspnoe, zum Expirationstetanus. Darm und Blase zeigen zunehmende Füllung, in der Peritonealhöhle findet sich Transudat, das Abdomen ist vorgewölbt, die Zwerchfellbewegungen sind behindert, die Atmung wird abgeflacht. Die Pleurahöhle füllt sich mit Transudat, es entstehen Lungeninfarkte und schließlich Lungenödem.

Wenn eine große Menge zu rasch infundiert wird, dehnt sich das rechte Herz ähnlich wie bei einer Luftembolie aus, die Kontraktionen hören hier auf, das linke Herz schlägt allein bigeminisch weiter. Zu dieser akuten Dilatation des rechten Herzens kommt es dann, wenn in der Zeiteinheit mehr zugeführt wird, als fortgeschafft werden kann. Bei mittlerer Geschwindigkeit wird das Schlagvolumen erhöht, so daß eine Stauung im Herzen vermieden wird. Werden große Mengen infundiert, so bleibt der Blutdruck eine Zeitlang erhöht und sinkt dann ab, wenn das Herz dauernd überfüllt ist und dadurch die Kontraktionen insuffizient werden, wodurch der Blutdruck dann schnell absinkt.

Feis stellte bis zum Jahre 1894 alle Fälle aus der Literatur zusammen, die mit Kochsalzinfusion behandelt worden waren.

Fall	Erfolg	Exitus
Atonische Blutungen nach der Geburt	15	6
Abort	4	
Kollaps bei Placenta praevia	4	2
Inversio uteri	1	
Blutung im Wochenbett		1
Traumatische Blutung in graviditate		1
Blutung bei Cervixriß	1	
Ovariectomie	6	2
Totalexstirpation	3	3
Extrauterin gravidität	2	3
Kollaps nach Myotomie	1	5

An den Schluß dieses Kapitels soll John Percy Lockhard Mummery's (geb. 1875) Arbeit über „Treatment and Prevention of Surgical Shock and Collaps“ gestellt werden, da sie in ihrer Problemstellung vollkommen modern ist.

Der Schock wird auf mehrere Arten erklärt. Nach George W. Crile (1864—1914) kommt er durch eine Vasomotorenerschöpfung zustande. Sein Zentrum wird durch Bombardierung aus der Peripherie, der Wunde und der Nerven, gelähmt. Nach Quénu wird der ganze Organismus durch Toxine aus der Wunde vergiftet. Acetylcholin, Kaliumjonen und Adenosintriphosphorsäure werden im Blut vermehrt vorgefunden. Blalock stellt die Exsikkation in den Vordergrund. O'Shaughnessy macht neben dieser noch neurogene Faktoren ver-

antwortlich. Andere haben eine Acidose im Blut oder eine Kohlen säureverminderung festgestellt, oder eine gesteigert Adrenalinausschüttung, eine Insuffizienz der Nebennierenrinde und des vegetativen Nervensystems.

Mummery erklärt den chirurgischen Schock mit einer Erschöpfung des Vasomotorenzentrums und dem daraus resultierenden Blutdruckabfall. Der Kollaps hat ähnliche Bedingungen, das Sinken des Blutdruckes entsteht hier durch Blutung oder Lähmung des Vasomotorenzentrums. Der chirurgische Schock entsteht meist bei Bauchoperationen durch Schädigung und Herausnehmen des Peritoneums, durch die Länge der Operation, durch Verletzung von Organen, die reich an Nervenfasern sind, wie Magen, Uterus, Niere, durch Evisceration und lange, heftige Manipulationen. Bei anderen Operationen sind Verletzungen an großen Nervenstämmen oder reichlich innervierten Organen möglich, starke Blutung und auch die Anaesthesie spielen eine Rolle. Äther ist am ungefährlichsten, Chloroform wegen des Blutdruckabfalles am schädlichsten. Bei alten Leuten und Kindern ist die benötigte Operationszeit wichtig. Auch der Zustand des Patienten vor der Operation, besonders seines Nervensystems, hat einen Einfluß.

Crile beweist durch Versuche an Tieren, Mummery an Patienten, daß die intravenöse Infusion von Flüssigkeit bei allen Zuständen, des Schocks den Blutdruck hebt. Der Anstieg beginnt sofort und geht noch mit dem Fortgang der Infusion weiter. Bei einem geringen Schock sind die Vasomotorenzentren noch aktiv, der Blutdruck bleibt nach der Infusion auf der erreichten Höhe, bei tiefem Schock fällt er sofort wieder ab und die Infusion muß erneuert werden. Die Salzinfusion wirkt durch eine Vermehrung der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge und hebt den Blutdruck damit indirekt. Der Wert der Infusion ist aber begrenzt, da sie nicht die Ursache des Blutdruckabfalles behebt, nämlich den Verlust des peripheren Widerstandes der Zirkulation. Die Salzinfusion beeinflusst auch nicht die Kapazität des Gefäßsystems, sondern es vermindert das Mißverhältnis zwischen der Menge der zirkulierenden Flüssigkeit und der Kapazität. Wenn die infundierte Menge zu groß ist, entfernt sie sich nach einiger Zeit aus den Gefäßen und macht Ödeme. Diese Transsudation kann so stark sein, daß der Blutdruck, wenn die Infusion trotzdem fortgesetzt wird, nicht nur das erreichte Niveau verläßt, sondern wieder stark abfällt. Nach Crile verursachen mehr als 320 ccm pro kg Körpergewicht Ödeme. Das Blut ist im Schock so eingedickt, daß es die Kapillaren nicht passieren kann und Koagulationen in den Lungengefäßen verursacht, die Kochsalzlösung soll dies verhindern.

Als Lösung schlägt Mummery 0,9% Kochsalz, 0,03% Kaliumchlorid, 0,01% Calciumchlorid auf 100 ccm Wasser vor. Zwischenfälle wie Schüttelfrost und Schwitzen erklärt der Autor mit einer unkorrekten Zusammensetzung der Salzlösung. Das Auftreten von Dyspnoe ist möglich, sie soll durch Verdünnung des Blutes in der Lunge zustande kommen.

Der Kollaps, der durch Blutung entsteht, ist nicht durch eine Erschöpfung des Vasomotorenzentrums bedingt, sondern durch den Mangel an zirkulierender Flüssigkeit, da ist die intravenöse Kochsalzinfusion das beste Mittel. Der erreichte Blutdruck bleibt auch nach der Infusion hoch. Ist der Schock durch ein plötzliches Aufhören der Funktion des Vasomotorenzentrums bedingt, so wirkt die Infusion zwar auch, aber

nicht so ausgesprochen, da hier der Verlust des peripheren Widerstandes entscheidend ist.

Die Wichtigkeit der Arbeiten von Goltz, Schwarz und der vielen anderen Autoren wird noch erhöht, wenn man bedenkt, daß zu ihrer Zeit die Blutgruppen unbekannt waren. Es muß als Zufall angesprochen werden, wenn die richtige Blutgruppe genommen wurde und die Transfusion glücklich und ohne lebensgefährliche oder gar tödliche Zwischenfälle verlief. Heute wird man sich leicht zu einer Bluttransfusion entschließen, wenn die Haemoglobinmessung allzu geringe Werte ergibt. Aber auch das gilt nur für Orte, in denen ein Blutspenderdienst organisiert ist und Blutspender aufgerufen und ihre Blutgruppen bestimmt werden können. Es gibt auch keine zwei Lager mehr — hier mechanischer, dort funktioneller Verblutungstod — beide Möglichkeiten bleiben unbestritten. Der funktionelle Verblutungstod, die Anaemie, die bei großen Blutverlusten, häufig chronischer Art, und durch chronische Schädigungen der Blutbildungsstellen auftritt, wird ausschließlich durch Transfusionen behandelt, der Salzinfusion, heute mehr der Plasmainfusion, gehört der Vorrang bei chirurgischem und traumatischem Schock.

Die Injektionsbehandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure

Seit der Entdeckung des Tuberkelbazillus von Robert Koch (1845 bis 1910) im Jahre 1882 gaben die Forscher die Hoffnung nicht auf, eine spezifische Behandlungsmethode der Tuberkulose zu finden.

Albert Landerer wollte ein innerliches Spezifikum gegen die Tuberkulose finden. Seine Methode machte viel Aufsehen, sie wurde begeistert gelobt, sie wurde entsetzt abgelehnt. Ihrem Urheber widerfuhr das Allerschlimmste: seine Arbeit von vielen Jahren, mit der er sich schon am Ziel wähnte, ist heute vollkommen in Vergessenheit geraten, sie wird nicht einmal erwähnt. Landerer begann seine Arbeiten 1882; seine erste Mitteilung erfolgte 1888 in einem Vortrag vor der medizinischen Gesellschaft Leipzig; 1898 wurden die Ergebnisse in einer Monographie zusammengefaßt.

Das Ziel der Tuberkulosebehandlung ist die solide Narbe. Den Grund, warum dies auf natürlichem Weg so selten eintritt, sieht Landerer in der geringen entzündlichen Reaktion, in der Gefäßlosigkeit des tuberkulösen Herdes. Deshalb soll künstlich eine Entzündung hervorgerufen werden, um damit eine Narbe zu erzielen. So sah man Lupus abheilen, wenn zufällig ein Erysipel hinzukam. Es muß natürlich eine aseptische Entzündung sein, die durch ein schwerlösliches, langsam resorbierbares Mittel hervorgerufen werden soll. Landerer probierte zuerst ohne Erfolg verschiedene antiseptische Stoffe aus: Carbol, Arsen, emulgiertes Jodoform, Bismuthum subnitricum, Zinkoxyd, Salicylverbindungen.

Perubalsam war schon vom amerikanischen Chirurgen Lewis Albert Sayre (1820—1900) selbst in die Behandlung der äußeren, chirurgischen Tuberkulose eingeführt worden. Landerer wollte dieses Mittel intravenös anwenden. Korpuskuläre Elemente sollen an den Orten abgelagert werden, wo früher eine Verletzung oder Entzündung stattgefunden hatte. Die Teilchengröße darf diejenige eines roten Blutkörperchens nicht überschreiten. Aus praktischen Erwägungen ging Landerer später zur Zimtsäure über, die ein Bestandteil des Perubalsams ist. Zuerst wurde sie als Eidotteremulsion, später als wäßrige Lösung zimtsaurer Salze verwendet. Emulsionen sind schwer herzustellen, lassen sich nicht sterilisieren und verursachen Schüttelfröste.

Kaninchen bekamen 0,1—0,2 g Zimtsäure 3 mal wöchentlich, nach der dritten Woche zweimal wöchentlich 0,5 g. Der histologische Befund ergab nach 6 Monaten eine seröse Entzündung mit einem Leucocytenwall um den tuberkulösen Herd herum. Dieser mehrfache Wall entstand durch Einwanderung polynucleärer Leucocyten in die Tuberkeln und Septen. Um und in den Tuberkeln befand sich junges Bindegewebe mit Gefäßen, Bazillen waren nur mehr spärlich vorhanden. Ein Tier, das in einem späteren Stadium getötet wurde, zeigte Emphysem und eine chronisch interstitielle Pneumonie, die Bazillen waren verschwunden. Das Tier hatte sich vor der Tötung wohl befunden und an Gewicht zugenommen. Der Prozeß gleicht einer Fremdkörperentzündung. An mit Zimtsäure behandelten Menschen wurden bei Sektionen ähnliche Er-

scheinungen festgestellt. Die Zimtsäure soll die natürlichen Heilungstendenzen unterstützen. Andere pathologische Befunde bestanden in Cirrhose, Atelektase. Glattwandige Kavernen wurden von Bindegewebe wie von einer Membran konzentrisch umgeben.

Zusammengefaßt hat die Zimtsäure folgende Wirkung: 1. macht sie eine chemisch bedingte akute Entzündung, 2. hat sie produktiven, regenerativen Charakter, sie veranlaßt Narbenbildung. Die Zimtsäure bildet zusammen mit dem Tuberkelgift einen entzündungserregenden Stoff, dieser nimmt ab, je weniger Tuberkelgift vorhanden ist. Im gesunden Organismus erzeugt die Zimtsäure keine Entzündung.

Bei Tierversuchen wurde festgestellt, daß 5% Zimtsäurelösung in 100% eine positiv chemotaktische Wirkung hat. Es finden sich neutrophile und eosinophile Leucocyten. Es kommt auch zu einer Leucocytose im Blut, die nach 4 Stunden maximal, nach 24 Stunden wieder verschwunden ist. Wird innerhalb der 24 Stunden noch einmal injiziert, so bildet sich die Leucocytose noch stärker aus und fällt langsamer ab. Eine chronische Leucocytose wurde nicht erzielt.

Nach Carl Spiro (1867—1932), dem früheren Inhaber des Lehrstuhles für physiologische Chemie in Basel kommt die Vermehrung der Leucocyten durch vermehrte Bildung und Ausschwemmung zustande. Sie ist in den Arterien stärker ausgeprägt als in den Venen. Die Blutzellen liegen in Haufen beisammen. Bei milzexstirpierten Tieren war die Leucocytose nach Zimtsäure viel schwächer ausgebildet, sie brauchte längere Zeit und häufigere Injektionen bis sie sich einstellte. Die Blutplättchen verschwinden. Die Erythrocyten werden nicht betroffen. Am Gesunden hat die Zimtsäure mit Ausnahme einer mäßigen Leucocytose weder eine nützliche, noch eine schädliche Wirkung.

Nach der Theorie Landerers wirkt die Entzündung als Heilkraft. Die Leucocyten beladen sich mit den Emulsionskörnern des Perubalsams, mit Eidotteremulsion oder mit der Zimtsäure und schlagen sich am Erkrankungsort nieder. Die Zimtsäure wirkt nur bei Tuberkulose, sie versagt bei Aktinomykose, Sarkomen, Carcinomen. Trotzdem ist sie kein Spezificum gegen die Tuberkulose. Nach Landerer ist sie ein Antikörper des Tuberkulotoxins. Zimtsäure produziert keine Immunität gegen Tuberkulose, Primär ist die Reaktion des perituberkulösen Gewebes, sekundär kommt es zur Rückbildung des Tuberkels und zum Verschwinden der Bazillen. Entweder ist die Zimtsäure selbst ein Schutzstoff, oder ein solcher wird durch die Leucocyten frei.

Da durch die Zimtsäure pneumonieartige Prozesse in der Umgebung der tuberkulösen Herde entstehen, muß zu Beginn der Behandlung, bevor ein guter Bindegewebsswall gebildet ist, vorsichtig dosiert werden. Sonst kann es zu einer Mobilisierung des Herdes und zur Miliar-tuberkulose kommen. Die Anfangsdosis beträgt 1 mg, sie ist kleiner, wenn der Allgemeinzustand ein sehr schlechter ist, es wird jeden 2. Tag injiziert, bei jeder Injektion wird um 1 mg gesteigert. Fortgeschrittene Fälle steigert man nur um ein $\frac{1}{2}$ mg pro Woche. Die Maximaldosis beträgt 25, selten 50 mg. Sie wird längere Zeit beibehalten. Schwere Fälle müssen bis zu einem Jahr behandelt werden, nach 4—6 Monaten wird eine Pause von mehreren Wochen eingeschaltet. Bei Frühfällen genügt eine Behandlung von 3 Monaten. Ist eine längere Kur vorgesehen, so geht man nach drei Monaten auf eine kleine Dosis zurück und steigert dann schneller. Steigt die Temperatur nach der Injektion an, so war die Dosis zu hoch. Bei fortgeschrittenen Fällen sieht man auch bei kleiner Dosis Temperatursteigerungen. Es ist ein

günstiges Zeichen, wenn die Temperatur nach der Injektion sinkt. Kommt es zur Gewichtsabnahme und fühlt sich der Patient unbehaglich, so muß man mit der Dosis zurückgehen. Eine Pause ist dann indiziert, wenn die Leucocytenzahl zu hoch ist.

Wird ein unkomplizierter Fall mit Hetol (zimtsaures Natron) behandelt, so werden am Ende des zweiten Monats die Rasselgeräusche spärlicher und trockener und verschwinden schließlich. Das Atmen bleibt noch längere Zeit rau und sakkadiert. Pleuritische Reiben bildet sich meist schnell zurück. Die Dämpfung hellt sich nur zu einem kleinen Teil auf, wird aber kleiner. Es treten die auskultatorischen Zeichen einer Schrumpfung auf. Auch der subjektive Zustand bessert sich bald, die Nachtschweiße lassen nach, der Husten ist weniger anstrengend, der Auswurf vermindert sich und wird weniger eitrig. Später kommt es zu einem Reizhusten, der als günstiges Zeichen zu werten ist. Der Appetit bessert sich, dadurch nimmt auch das Körpergewicht zu. Am Orte der Schrumpfung treten rheumatoide Schmerzen auf. Wenn keine Kavernen vorhanden sind, nimmt auch der Bazillengehalt ab. Die Zimtsäurebehandlung soll mit einer Ruhe- und Luftkur verbunden werden. Ambulante Fälle dauern doppelt solange, bis sie geheilt sind. Besteht Neigung zu Lungenblutungen, so ist große Vorsicht geboten, da Zimtsäure eine vermehrte Blutdurchströmung des tuberkulösen Herdes verursacht. Auch in den Kavernenwänden sind die Gefäße dilatiert. Da die Abkapselung erst in der 6. bis 8. Woche genügend ist, darf solange nur bis maximal 5 mg gesteigert werden. Ist der Auswurf bluthaltig, muß vier Tage ausgesetzt und nachher mit verminderter Dosis weitergefahren werden.

Die Behandlung soll bei schweren Fällen abgebrochen werden, wenn nach vier Wochen die Temperatur noch nicht abgesunken ist. Hohes Fieber kann durch eine Mischinfektion mit Kokken bedingt sein, auf diese wirkt Hetol nicht. Grundsätzliche Kontraindikationen bestehen gegen Zimtsäure nicht, da sie unschädlich ist. Pleuritiden verschwinden auffallend schnell nach Hetol. Bei Herzmuskelschäden und Emphysem soll vorsichtig dosiert werden, der Verlauf ist hierbei langsamer. Bei tuberkulösen Empyemen wird die Hetolbehandlung mit der chirurgischen kombiniert. Landerer gibt zahlreiche Fälle mit Erfolgen an, deren Heilungsdauer 2 bis 6 Jahre zurückliegen. Prophylaktisch soll nach der Heilung eine zweite Behandlung, die kürzer und weniger energisch ist, angeschlossen werden.

Neben der Lungentuberkulose kommen noch folgende Anwendungsgebiete in Frage: Die Kehlkopftuberkulose, falls sie nicht die Folge einer fortgeschrittenen Lungentuberkulose ist, sie braucht eine hohe Dosierung. Die intravenöse Behandlung soll mit einer lokalen kombiniert werden. Zuerst reinigen sich die Geschwüre, nach einigen Monaten epithelialisieren sie sich neu. Auch die Darmtuberkulose und die Peritonitis können mit Hetol erfolgreich behandelt werden. Urogenitaltuberkulose zeigt die schlechtesten Ergebnisse, da sie meist mit einer Mischinfektion kombiniert ist. Ein wichtiges Gebiet für Hetol ist auch die chirurgische Tuberkulose. Sie ist aber sowohl bei lokaler als auch bei intravenöser Anwendung nicht ungefährlich, da sie Leucocyten anlockt und damit Neigung zu Durchbruch und Fistelbildung zeigt. Neben der Hetolbehandlung darf die Entlastung und der Schutzverband nicht vernachlässigt werden. Bei tuberkulösen Abszessen wird neben der lokal chirurgischen Behandlung auch Hetol intravenös injiziert. Auch Lymphdrüsentuberkulose, bei der schon mehrfach erfolglos ope-

riert worden war, ließ sich durch intravenöse Zimtsäurebehandlung günstig beeinflussen.

Mader veröffentlichte 1896 seine ungünstigen Ergebnisse. Bei paravenöser Injektion kam es zu starker Schwellung und Schmerzen. Unmittelbar nach der Injektion traten Erscheinungen wie bei einer Lungenembolie auf, Mader führt das auf einen Krampf der Lungengefäße durch die reizende Zimtsäure zurück. Die Patienten litten an Oppressionsgefühl, Dyspnoe, Herzklopfen, Cyanose, Kreuz-, Brust- und Kopfschmerzen. Diese Erscheinungen verschwanden wieder nach kurzer Zeit. Stunden später aber stellten sich Fieber, Schüttelfrost, Schweiß, Appetitlosigkeit und neuerliche Schmerzen ein. Die Reaktion sei die gleiche wie nach einer Tuberkulininjektion. Die subjektive Besserung entspräche der einer indifferenten Behandlung. Mader sah bei 50 Patienten, meist Frühfällen, auch nach monatelanger Behandlung, keine Besserung.

David Paul von Hanseemann (1858—1920) hält die chemo-taktische Eigenschaft der Zimtsäure für die gleiche wie die des Antipyrin, Morphin, Campher, Pilocarpin, Terpentinöl. Auch er spricht ihr einen direkten Einfluß auf die Tuberkuloseherde ab.

Die beiden Petersburger Kliniker Paul Fr. Richter (geb. 1869) und Jurjew bestätigen 1897, daß im ersten Stadium der Behandlung sich in der Luge Leucocyten ansammeln, daß im zweiten Stadium eine Umwallung eintritt, im dritten Stadium sich der Herd abkapselt und schließlich vernarbt und daß sich in den Narben keine Bazillen mehr finden.

Richard Oestreich (1864—1922) fand bei einer Sektion an einem tuberkulösen Patienten, der 70 Hetolinjektionen erhalten hatte und an einem Fettherzen starb, daß der Herd ausgeheilt war und sich eine fibröse Schrumpfung um eine kleine Kaverne gebildet hatte.

Bis 1902 wurden in der Literatur folgende Ergebnisse veröffentlicht:

Autor	Ort	Patientenzahl	geheilt	gebessert	kein Resultat	gestorben
Azmanowa	Nancy	15	2	4	4	5
Bernheim	Paris	11		1	10	
Ewald	Berlin	25	4	5	6	10
Exchaquet	Leysin	30	20		10	
Fraenkel		12		6		6
Frieser	Wien	26	5	6	5	10
Gortascharenko	Rußland	11	11			
Hessen	Mannheim	27	18		9	
Heusser	Davos		27·85%	54·5%	13·6%	
Hödlmoser	Wien	18		4	14	
Humbert	Davos	29		21	5	3
Kantrowitz	Stuttgart	34	21	10		3
Krokiewitz	Krakau	25	25			
Mann	New York		2			
Nihues	Bonn	64	26	11	14	9
Schottins	München	25	6	4	4	11
Weißmann	Jena	27	21	2		4

Es ist sicher, daß sich die Hetolbehandlung im Laufe der Jahrzehnte nicht bewährte, sonst wäre sie heute nicht vergessen. Wie kommt es aber, daß ein Mann wie Landerer, der sicher ein bedeutender Arzt gewesen sein muß, von solchen Erfolgen berichten kann? Besserungen und vereinzelte Heilungen wären an sich nicht so verblüffend, da die meisten Patienten in einem Sanatorium behandelt wurden und gleichzeitig Ruhe, gutes Essen und frische, reine Luft genießen konnten. Landerer aber berichtet von schnellen Erfolgen und einem unverhältnis hohen Prozentsatz Heilungen. Vielleicht hat sich die Behandlung als zu gefährlich herausgestellt, denn Landerer berichtet selbst von der Hyperaemie und der dadurch bedingten Blutungsneigung. Vielleicht stand auch die Gefahr der Pneumonie bei einer an sich schon geschwächten Lunge und einem anfälligen Organismus in keinem Verhältnis zu tatsächlich erzielten Erfolgen. Daß die histologischen Befunde mit den verschiedenen Stadien der Vernerbung gefälscht waren, ist nicht wahrscheinlich, da sie von unbefangenen Pathologen bestätigt wurden. In diesem Zusammenhang soll auch erwähnt werden, daß ein in Basel praktizierender Arzt, Dr. Müller, „Spritzmüller“ genannt, die Zimtsäure als Geheimmittel verwendet hat.

Die Versuche mit intravenöser Injektion von Chinin und Sublimat

In Italien machte sich der römische Professor Guido Bacelli (1832—1916) um die Förderung der intravenösen Injektion verdient. Wenn man auch heute seine eigentlichen Therapievorschläge nicht mehr anwendet, so hat er doch dank seiner Autorität dazu beigetragen, die Scheu vor der Infusion zu überwinden. Er sagt über die intravenöse Injektion: „In der Hyperämie, wenn die nervösen Zentren überhitzt sind, oder in der Hypothermie, wo das Gegenteil, die eisige Abkühlung statthat, ein allgemeiner Lhmungszustand eintritt, und ein auf den gewöhnlichen Wegen eingeführtes Medikament nicht mehr absorbiert wird, bleibt nur als letzte Hoffnung, es dem Blutstrom anzuvertrauen. aus dem doppelten Grunde der äußersten Anstrengungen des Herzens und der unfehlbaren Verbreitung der heroischen Arznei, welche mit dem Blute noch bis in die äußersten Winkel des sterbenden Organismus gelangt.“

Sein erster Vorschlag geht dahin, bei Malaria das Chinin direkt mit den Blutkörperchen in Berührung zu bringen. Es kann damit ein Maximum an Wirkung durch ein Minimum an Medikament erreicht werden. Er will 1. die Minimaldosis zur völligen und dauernden Heilung feststellen, 2. den zweckmäßigsten Zeitpunkt der Injektion, um Fieberanfällen vorzubeugen, sie zu hemmen und Rückfälle zu verhindern, 3. die histologischen Veränderungen nach dem Kontakt mit dem Medikament feststellen. Er verwendet dazu folgende Lösung: Chininum hydrochloricum 1,0, Chlornatrium 0,75, Aqua dest. 10,0. Paravense Injektion verursacht Ödeme und Abszesse. Bei einer Dosis von 30 cg bis 1 g wurde in einigen Fällen bitterer Geschmack, Ohrensausen, langsamer Puls, Beklemmung, Abkühlung der Haut und Ohnmacht beobachtet. Die Erscheinungen verloren sich aber nach 10—20 Minuten. Durchschnittlich gab Bacelli 40—60 cg, je nach der Schwere des Falles. Immer sah man eine Verminderung des Fiebers um zwei Grad bei späteren Anfällen, es konnte auch ohne Rückfälle unterbrochen werden. Später wurde die Dosis auf 1 g gesteigert, außer kurzdauernden Vergiftungserscheinungen war die Wirkung immer günstig und unschädlich. Bei keinem der Patienten trat in den nächsten 8 Tagen ein Rückfall auf. Unter den behandelten Fällen befanden sich auch fünf besonders schwere mit Schlafsucht, Hemiplegie und bulbären Symptomen. Hier fiel auf, daß weniger das Fieber, als die gefährlichen Symptome von Seiten des Zentralnervensystems verschwanden.

Bei der Injektion von 1 g konnte man im Mikroskop nach 6 Stunden eine besondere Lebhaftigkeit der Blutkörperchen mit den Parasiten feststellen. Nach 24 Stunden waren alle Parasiten verschwunden, ohne daß vorher die Phasen des Absterbens zu sehen gewesen wären.

Nach Carl Binz (1832—1915) und Michael Roßbach (1842 bis 1894) sterben Mikroorganismen in einer Chininlösung von 1:5000. Kleine Chinindosen erreichen diese Blutkonzentration nicht. Darauf, und nicht auf ihrer schnellen Ausscheidung beruht ihre Unwirksamkeit. Die Ausscheidung im Urin beginnt nach 15 Minuten, sie ist noch nach 22 Stun-

den nachweisbar. Oral von 24 Minuten bis 32 Stunden, subcutan von 10 Minuten bis zu 24–48 Stunden. Diese Ziffern gelten für gesunde Tiere, bei Fieberkranken wird Chinin länger zurückgehalten.

Die intravenöse Methode soll dann verwendet werden, wenn die Absorptionskraft bei oralem oder subcutanem Weg vermindert ist. 1 mg entspricht einer Blutkonzentration von 1:5000.

Zusammenfassend sagt Bacelli über die intravenöse Chininbehandlung: 1. Chinin kann einen Fieberanfall nicht abschneiden, wenn es im Anfall oder bis 3 Stunden vorher gegeben wird. 2. Es beschleunigt die Krise nicht, wenn es im Höhepunkt gegeben wird. 3. Wird Chinin bei Abnahme oder am Ende eines Anfalles gegeben, so kommt es einem nächsten Anfall zuvor oder vermindert seine Intensität. 4. Bei subkontinuierlichen Fällen soll es während des Absinkens gegeben werden, die Subkontinua wandelt sich dann in ein Wechselfieber um, die Anfälle nehmen ab, die Krisis tritt schneller ein. Die intravenöse Chininmethode ist das sicherste und schnellste Mittel bei schweren Fällen.

1894 schlug Bacelli vor, bei besonders schweren Fällen von Syphilis Sublimat intravenös zu geben. Er verwendete folgende Lösung: Hydrarg. bichlor. 1,0, Natrii chlorat. 3,0, Aqua ad 1000,0, Bacelli gibt davon 1 mg täglich, das entspricht 1 cm der $\frac{10}{100}$ Lösung, steigend bis maximal 8 mg. Man kann von 4 mg an eine $\frac{20}{100}$ Lösung verwenden, um keine allzu große Flüssigkeitsmenge injizieren zu müssen. Die Vorzüge dieser Behandlung bestehen in der geringen Quantität des angewandten Mittels und in der schnellen Beseitigung cerebraler Symptome sowie in der prompten Wirkung auf die Gefäßwände.

Auch Alfred Blaschko (1858–1922) wandte die intravenöse Sublimatinjektion an. Er sah dabei Thrombose, Periphlebitis und schmerzhaftes Infiltrate bei paravenöser Injektion.

Die Ausscheidung des Quecksilbers beginnt unmittelbar nach der Injektion, ihr Höhepunkt liegt bei 4–6 Stunden, am nächsten Tag ist der Urin frei von Quecksilber. Die schnelle Ausscheidung und die zur Injektion benötigte kleine Menge macht diese Behandlungsart unschädlich. Man sieht nie Häm- und Albuminurie, Magen-Darmvergiftungssymptome und Erscheinungen des Nervensystems. Bei allen anderen Methoden der Quecksilberbehandlung wird ein Depot gebildet, von dem aus ständig kleine Mengen an das Blut abgegeben werden. Von diesem Depot aus geht das Quecksilber an die Gewebe weiter, in denen sich ein sekundäres Depot bildet, bis es mittels Nieren, Speicheldrüsen, Darm und Schweißdrüsen wieder ausgeschieden wird. Bei der intravenösen Gabe fehlt das primäre Depot, und der Rest aus dem, was in 24 Stunden nicht ausgeschieden wurde, ist minim, deshalb treten auch keine längeren Nachwirkungen auf.

Blaschko behandelte Patienten mit Primäraffekten, Roseola, frischen und Rezidivexanthemen, Condylomata lata, Schleimhautplâques, Iritiden, gummösen Infiltraten und Sphiliten. In allen Fällen, die lange genug behandelt wurden, stellte sich der Erfolg ein. Die Vorteile dieser Methode liegen in der völligen Schmerzlosigkeit, in der geringen Menge Quecksilber, in der genauen Dosierung, in der Sicherheit, daß die gesamte Menge wirklich resorbiert ist und im Fehlen von Nebenerscheinungen und Intoxikation.

Karl Ullmann (geb. 1860) betonte die Gefahren der Sublimatinjektionen. Nach 15–18 Injektionen sind alle verwendeten Venen thrombosiert, es besteht Emboliegefahr. Da sich die syphilitischen Gefäßaffektionen nicht bloß an der Intima abspielen, sondern auch an

der Media und Adventitia zu finden sind, hat die bloße Bespülung der Intima keinen Erfolg. Da bei der intravenösen Injektion das Quecksilber so schnell wieder ausgeschieden wird, ist der Effekt weder ausgiebig, noch nachhaltig genug. Zu häufige Sublimatinjektionen aber sind gefährlich.

Bacelli schlug die intravenöse Sublimatinjektion auch bei der Maul- und Klauenseuche vor. Das oral oder als Salbe verwendete Quecksilber verursachte bei Rindern häufig Vergiftungen, Bacelli soll mit der neuen Methode 52 Tiere mit Erfolg behandelt haben.

Im Gegensatz zu Bacelli steht der Bericht der königlich-preussischen Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche, die überhaupt keine Beeinflussung des Fiebers und der lokalen Erscheinungen sehen konnte. Die Sektion eingegangener Rinder zeigte außerdem Zeichen der Quecksilbervergiftung.

Theodor K é z m a r s k y (1845—1902) erzielte bei puerperaler Sepsis einen überraschenden Erfolg mit intravenöser Sublimatbehandlung.

U h m a stellte Versuche an Kaninchen an, denen er 1—3 mg intravenös injizierte. Zuerst waren die hinteren Extremitäten gelähmt, nach 50 Stunden gingen die Tiere ein. Die Sektion ergab eine Thrombose in der Injektionsvene, als Todesursache wurde Quecksilberintoxikation angenommen. Auch bei Patienten wurden Thrombosen festgestellt, wenn an der gleichen Stelle eine zweite Injektion vorgenommen wurde. Die gestochene Vene war von einer blauen Verfärbung begleitet, die Gefäßwände wurden gereizt, es kam zu einer Diapedese des Blutes. Uhma bestätigt aber auch die Erfolge, die mit dieser Methode bei Lueskranken verschiedener Stadien erzielt worden waren.

Quecksilber als Heilmittel gegen Lues war schon lange bekannt. Aber die unbestreitbaren Erfolge stehen in keinem Verhältnis zu den Schädigungen, die das intravenös gegebene Sublimat setzt. Abgesehen davon, wurde die Quecksilbertherapie bei Lues durch das Salvarsan ersetzt.

Die Verwendung von Silber als inneres Antisepticum

Benno Credé (1847–1929) führte 1898 das lösliche Silber in die Therapie ein.

Die bactericide Kraft des Silbers war durch Behring, Miller, Schill, Credé nachgewiesen worden. In infizierten Wunden wurden Silberfolien aufgelöst. Dabei bildet sich milchsaures Silber, das stark antiseptisch und wegen der Verbindung mit tierischem Eiweiß auch leicht ätzend wirkt. In der Wundbehandlung führte man anstelle der sich zu schnell lösenden Folien schwer lösliche organische Silbersalze ein. Trotz oftmaliger Anwendung wurde dabei nie Argyrose gesehen. Bei innerer Anwendung zeigten diese Silbersalze keine wesentliche Wirkung.

Credé wollte metallisches Silber direkt in die Blutbahn bringen, wo es antiseptische Salze bildet und so eine allgemeine Körperdesinfektion bewirkt. Dazu muß das Silber in den tierischen Körpersäften löslich sein. Diese lösliche Form ist das *Argentum colloidal* (*Collargol*). Es löst sich in einem Verhältnis von 1:25 und hat die gleiche bactericide Kraft wie Silbersalze. Es ist geruch-, geschmack- reizlos. Es läßt sich in Verbindung mit Eiweiß durch Säuren und Salze nicht ausfällen.

Bei oraler Applikation müßte die aufgenommene Menge sehr groß sein, weil zu viel wieder ausgeschaltet wird. Es gibt zwei geeignete Wege. Der eine ist die Schmierkur, zeigt sich jedoch die Haut zu blut- und fettarm, zu lederartig oder verursacht das Einreiben große Schmerzen, so wählt man den zweiten Weg, die intravenöse Injektion. Pro injectione werden 5–20 ccm einer $\frac{1}{2}$ –1% Lösung gegeben. Die Wirkung tritt schneller ein und ist intensiver als bei der Einreibung. Je nach der Wirkung wird die Injektion nach 1–8 Tagen wiederholt. Wenige Stunden nach der Injektion tritt eine Besserung auf. Ist sie nur vorübergehend, muß die Injektion nach 8–12 Stunden wiederholt werden. Meist hält die Wirkung 24–36 Stunden an, das heißt, solange das Silber im Körper ist. Dauert die Wirkung 2–4 Tage, so war die Virulenz der Bakterien eine geringe. Auch nach 20 Injektionen wurde nie Kumulation beobachtet. Von einem verbesserten Präparat gibt man 2–10 ccm einer 2% Lösung. Die Anwendungsgebiete sind: Prophylaxe bei septischen Operationen, schwere Phlegmonen und Gangraen, allgemeine Sepsis, Puerperalfieber, Pyämie, septische Osteomyelitis, Polyarthrits septica, ulceröse Endocarditis, schwere Erysipele, Peritonitis, Erythema nodosum, Milzbrand, hoffnungslose Phthise. Bei letzterer werden für einige Wochen die Temperatur, Puls und Allgemeinbefinden gebessert. Schnelle und überraschende Erfolge sah man bei der rezidivierenden Polyarthrits, wenn jede andere Therapie versagt hatte.

Kunz, Krause, Lange und Klimmer hatten festgestellt, daß das intravenös zugeführte Silber den ganzen tierischen Organismus durchwandert. Zuerst wird es in Lunge und Leber, dann in Milz, Nieren und in der Darmwand nachgewiesen. Nach einigen Wochen ist keine Spur mehr zu finden. Argyrose trat nie auf. Wegen der raschen Durchwanderung ist die bactericide Kraft nur eine vorübergehende.

Fischer berichtete 1901 von einem Milzbrandfall, der durch Kollargol innerhalb eines Monats geheilt wurde, es konnte eine Restitutio ad integrum erzielt werden. 1903 bestätigte Boracz die Erfolge des Kollargols bei Milzbrand.

Reidhaar in Basel berichtete von einem günstig verlaufenen Fall von Puerperalsepsis, der ohne Kollargol mit größter Wahrscheinlichkeit tödlich verlaufen wäre. Es trat sofort eine Besserung ein, die Schüttelfröste nahmen ab, die Nahrung wurde behalten, die Temperatur fiel, Allgemeinzustand und Verdauung besserten sich. Immer wieder, wenn die Temperatur von neuem die Tendenz zeigte, anzusteigen, wurde neuerlich Collargol injiziert.

Auch die septische Endocarditis hatte bisher jeder Therapie getrotzt. Karel Frederik Wenckebach (1864—1940) machte 1902 auf seine Erfolge mit Collargol aufmerksam. Bei einem 15jährigen Jungen war eine Endocarditis diagnostiziert worden, aus dem Blut ließen sich Staphylokokken züchten. In regelmäßigen Intervallen wurden Bakterien ins Blut eingeschwemmt, was sich durch eine Temperatursteigerung anzeigte. Es wurden 9 Injektionen zu 12,5—30 mg täglich gemacht. Das Fieber war nach der ersten Injektion, das Herzklopfen bald darauf verschwunden, das systolische Geräusch wurde immer schwächer, die Vergrößerung des Herzen bildete sich zurück. Nach 4 Monaten konnte der Patient geheilt entlassen werden. Bei einem 21jährigen Mädchen waren zur Heilung nur 2 mal 50 mg nötig. Wenckebach ist der Ansicht, daß das kolloidale Silber als Ferment wirkt. Da der Erfolg mit so geringen Dosen erzielt wird, kann es nur ein Katalysator sein, der durch seine Gegenwart die normalen, aber unzulänglichen bactericiden Eigenschaften des Blutes enorm steigert.

Im gleichen Jahre teilte auch Oscar Klotz (1878—1936) einen Fall von Heilung einer Endocarditis septica durch Collargol mit, wobei 24 cg in 3 Injektionen gegeben wurden.

Beyer teilte 1902 seine Beobachtungen über das Verhalten des löslichen Silbers im Organismus mit. Er führte seine Versuche an Kaninchen durch. 4—5 Stunden nach der Injektion können, besonders bei kranken Tieren, Temperatursteigerungen auftreten. Große Mengen einer hochkonzentrierten Lösung verursachen Embolien in den kleinsten Lungengefäßen, was aber bei kleinen Mengen und schwachen Konzentrationen nicht auftritt. Das kolloidale Silber ist 8—10 Stunden nach der Injektion noch im Blut nachweisbar. Nach 6 Stunden beginnt eine Leucocytose, die nach 24 Stunden maximal ist und nach 2 Tagen verschwindet. Diese Leucocytose fällt zeitlich nicht mit der Temperatursteigerung zusammen. Bei Verwendung von kolloidalem Silber sind nie Nierenreizungen und Lähmungen zu beobachten, wie es Silbersalze verursachen. Die Salze bleiben dauernd in bestimmten Geweben haften, während kolloidales Silber relativ rasch den Körper wieder verläßt. Am längsten ist dieses in Nieren, Milz und Darm nachweisbar. Wird das Tier kurze Zeit nach der Injektion getötet, so findet sich das Silber reichlich in der Leber, auch in Lunge und Herz. Es wird durch den Darm ausgeschieden, während es im Urin bisher noch nicht gefunden wurde. Die Ausscheidung ist am ersten Tag am stärksten, nach einer Woche findet sich das Silber noch in Milz, Nieren und Darm, nach einem Monat hat auch der letzte Rest den Körper verlassen. Das bedeutet, daß das Collargol keine Dauerwirkung besitzt, ist eine solche erwünscht, muß es immer wieder zugeführt werden. Besonders günstig ist seine

Wirkung auf Staphylokokken, sie ist aber nicht spezifisch, so daß es auch bei von anderen Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen gegeben werden kann.

Nach Beyer verwandelt das Silber die Körperflüssigkeiten in antibakterielle Lösungen. Es ist fraglich, ob es bakterientötend oder bakterienhemmend wirkt, ob es die Toxine bindet, oder ob die Wirkung durch die Leucocytose hervorgerufen wird. Die Organe, in denen am meisten Silber gefunden wird, sind Orte der langsamsten Blutdurchströmung, Orte, an denen die Bakterien mit Vorliebe angehäuft sind.

Dieser Anschauung der rein bakterio statischen Wirkungsweise steht die Fermenttheorie Wenckebachs und Schmidts gegenüber.

Credé's Vater hatte schon das Silbernitrat als Prophylacticum gegen die Blenorhoe der Neugeborenen eingeführt. Das Verdienst des Sohnes ist es, eine Form gefunden zu haben, die intravenös eingebracht werden kann und daher eine ausgesprochene Allgemeinwirkung auf den Organismus ausübt. Außerdem gab Credé genaue Indikationsgebiete an. Wenn heute das Collargol überholt ist, so liegt das nicht in seiner Unwirksamkeit, sondern weil man bessere Antibiotica entdeckt hat.

Die intravenöse Arsenbehandlung

Die Anfänge der intravenösen Arsenbehandlung gehen auf Karl Herxheimer (1861—1943) zurück. 1897 veröffentlichte der bekannte Dermatologe seine Erfahrungen bei der Psoriasisbehandlung. Die gebräuchlichen kleinen Arsenikmengen bei oraler Anwendung führen häufig zu keinem Erfolg, oft muß die Behandlung wegen Störungen des Intestinaltraktes abgebrochen werden. Herxheimer injizierte Psoriasis-kranken täglich 1 mg Acidum arsenicosum und fügte jeden zweiten Tag 1 mg hinzu, bis 15 mg erreicht waren, bei dieser Dosis blieb er bis zum völligen Verschwinden der Efflorescenz. Auf diese Weise wurden bis zur Veröffentlichung 25 Patienten behandelt. Ein Fall von Lichen ruber planus heilte mit 70 mg Acidum arsenicosum innert zwei Wochen, ebenso ein Fall von Mycosis fungoides. Von den Psoriasispatienten wurden 10 Patienten vollkommen geheilt, 6 erheblich, 9 mäßig gebessert. Die Heilung beginnt am Ende der zweiten Woche, die Papeln werden zuerst dunkler pigmentiert, die Schüppung vermindert sich, die Efflorescenz flacht sich ab. Meist verschwinden schließlich auch die Pigmentierungen. Die Heilungsdauer beträgt im Mittel 48 Tage. Nachschübe traten kürzer und seltener auf als mit Chrysarobin. Bei interner Arsenbehandlung beginnt die Besserung erst am Ende der 8. Woche. Die Gesamtmenge beträgt im Mittel 0,5 g Acidum arsenicosum, tiefer infiltrierte Formen brauchen höhere Dosen als oberflächliche. Während der ganzen Behandlungszeit bilden sich zweimal Thrombosen, ein kleiner Furunkel, zwei Fälle von Arsenzoster mit Diarrhoen, alle Erscheinungen gingen aber bald zurück.

Von einer anderen Arsenverbindung ging Felix Mendel (1862 bis 1925) aus, der sich auch um die intravenöse Digitalisbehandlung verdient machte.

1898 führte Armand Gautier (1837—1920) das Kakodyl — $\text{As}(\text{C}_3)_2$ — in die subcutane Behandlung ein. Rille und Saalfeld empfahlen es bei Hauterkrankungen zur subcutanen, rectalen und oralen Applikation. Das Kakodyl hat außer einem Knoblauchgeruch keine unangenehmen Nebenerscheinungen. Da die subcutane Anwendung keine lokalen oder allgemeinen Schädigungen hervorruft, schloß Mendel, daß das kakocylsaure Natron in 5% Lösung keine schädigende Wirkung auf Gewebe und Gewebssäfte ausübt, außerdem ist es sicher kein Blutgift. Ein Teil wird nicht gespalten und verläßt den Körper ungebraucht (Fraser). Die organische Arsenverbindung beeinflusst auch die Ernährungsverhältnisse des Organismus, sie stimuliert den Stoffwechsel, was die Widerstandskraft des Organismus hebt. Der Nachteil des kakodylsauren Natrons, seine Zersetzlichkeit, wurde durch das neue Präparat, Metarsenamid, Atoxyl genannt, ausgemerzt. Das Atoxyl ist 40 mal weniger giftig als die Solutio Fowleri. Bei intravenöser Anwendung ist es doppelt so wirksam wie bei der subcutanen. Man gibt während 4 Wochen 0,2—0,3 g, zuerst jeden 2. Tag, später zweimal, noch später einmal pro Woche.

Es bewirkt eine Erweiterung der Gefäße, und damit eine Abstoßung der Krankheitsprodukte. Als Nebenerscheinungen des Atoxyls zeigen sich ziehende Schmerzen in den Extremitäten, Leibschmerzen, Erbrechen und Durchfall falls Idiosyncrasie besteht.

Mendel bezeichnet folgende Krankheiten als Anwendungsgebiete:

1. Die Chlorose und Anämie. Leichte Fälle heilen in 4 Wochen mit 0,05 g täglich oder 0,1 g jeden zweiten Tag, schwere Fälle mit 0,2 g jeden Tag. Nach dreiwöchiger Kur wird eine Pause eingeschaltet, sie wird nach einer Woche wieder aufgenommen.

2. Die Tuberkulose. In 10 Fällen, davon in 3 schweren, wurde der Kräfteverfall aufgehalten, der Allgemeinzustand gebessert und damit indirekt die Tuberkulose selbst günstig beeinflusst.

3. Bei Diabetes wurde ebenfalls eine Besserung des Allgemeinzustandes erreicht.

4. Bei Struma. Nach Gautier enthält die normale Schilddrüse Arsen. Thyreoidismus kann mit Arsengaben verhütet und bekämpft werden. Bei den 5 Fällen von Basedow, die mit Atoxyl behandelt worden waren, besserte sich zuerst der allgemeine Ernährungszustand und die Anämie, später auch der Exophthalmus, die Struma und die Herzpalpationen. Nach 6—8 Wochen war die Struma sozusagen geheilt.

5. Die wichtigsten Gebiete für die Arsenbehandlung bleiben die Hautkrankheiten, wo es neben einer allgemein tonisierenden auch eine spezifische Wirkung entfaltet. Neben Psoriasis wurden auch Akne vulgaris und chronisches Ekzem mit Erfolg behandelt.

6. Mendel schreibt dem Arsen auch eine tonisierende Wirkung auf das Nervensystem zu. Abnorme Erregbarkeit der corticalen Zentren soll durch Arsen gedämpft werden. Besonders erfolgreich wird es bei Migräne angewendet, es lindert auch klimakterische Beschwerden.

Mendel verwendete auch eine Kombination von Tuberkulin und Arsen. 0,1 mg Tuberkulin wird intravenös injiziert, was kurzdauernden Schüttelfrost und Fieber hervorruft. Das Tuberkulin soll eine Hyperämie der perituberkulösen Bezirke hervorrufen, während das Arsen einen nutritiven Reiz auf die am meisten gefährdeten Zellgruppen ausübt, wodurch der Widerstand erhöht und damit ein Fortschreiten der tuberkulösen Entzündung verhindert wird.

Weniger positiv äußert sich Walter Schild über die radikale Wirkung der Atoxylbehandlung. Er macht vor allem auf seine kumulative Wirkung aufmerksam. Da das Arsen fest an das Anilid gebunden ist, wird es im Körper langsam abgespalten, Spuren werden noch nach einer Woche im Urin ausgeschieden. Er leugnet auch den dauernden Erfolg bei Psoriasis. Es soll nur zur Unterstützung der äußeren Therapie verwendet werden. Dagegen hält Schild das Arsen als Spezificum gegen Lichen ruber planus, bei dem es nach 27 Injektionen innerhalb 50 Tagen zur völligen Heilung kommt, ohne daß ein Rezidiv auftritt. Günstige Resultate lassen sich auch beim Xanthoma diabeticum und beim Morbus Duhring erzielen, auf die Dermatitis exfoliativa und auf die Alopecia areata wird keine Wirkung ausgeübt.

Auch heute noch ist die Wirkung des Arsens bei Hautkrankheiten und als Roborans unbestritten. In der Psoriasisbehandlung konnte es allerdings das Chrysarobin nicht verdrängen. Und es wird wohl den Erfahrungen des einzelnen Arztes überlassen bleiben, in welcher Form und in welcher Anwendungsart das Arsen zu geben ist.

Die intravenöse Herztherapie

Digitalis wurde von William Withering (1741—1799), der wegen seiner botanischen Kenntnisse von seinen Kollegen „the flower of physicians“ genannt wurde, in die Herztherapie eingeführt. 1776 erfuhr er, wie berichtet wird, von einer alten Frau, daß es gut gegen Wassersucht sei. 1785 wurde Digitalis in die Edinburger Pharmakopoe eingeführt. Withering hatte solchen Erfolg mit seinen Bemühungen, daß er später sogar gegen den Abusus mit dieser Pflanze protestieren mußte. Die Wassersucht wurde zu dieser Zeit als genuine Krankheit angesehen, erst Richard Bright unterschied eine renale von einer cardialen Wassersucht. Withering war enttäuscht, daß Digitalis nicht auch bei cerebraler (Hydrocephalus) und ovarieller (Cysten) Wassersucht wirkte.

Das Kapitel der intravenösen Herztherapie gehört rein zeitlich nicht mehr in eine Darstellung der intravenösen Injektion des 19. Jahrhunderts. Es reicht aber gedanklich in jene Zeit, wurden doch die physiologischen und pharmakologischen Grundlagen von Oswald Schmiedeberg, Robert Koppe, Max Cloetta und anderen in den letzten 25 Jahren des 19. Jahrhunderts geschaffen.

Orfila (1787—1855) injizierte in seinen toxikologischen Studien als erster Digitalis intravenös.

Die ersten therapeutischen Versuche mit Digitoxin wurden von einem belgischen Arzt, van Aubel, 1894 gemacht.

1875 veröffentlichte Oswald Schmiedeberg (1838—1921) eine grundlegende Arbeit über die wirksamen Bestandteile der Digitalis purpurea. Als Ausgangsstoff wurde ein alkoholischer Auszug des Samens der in den Vogesen gesammelten Pflanze verwendet. Schmiedeberg isolierte vier genuine Substanzen, 1. Das Digitonin, 2. Das Digitalin, das in Gegenwart von Digitonin und Digitalein zum Teil in Lösung gehalten wird, sonst aber fast wasserunlöslich ist, es macht charakteristische Digitaliswirkung. Die 3. genuine Substanz heißt Digitalein, es gleicht dem Digitonin durch seine leichte Wasserlöslichkeit, andere chemische und pharmakologische Eigenschaften machen es dem Digitalin ähnlich. Der 4. Bestandteil des Samens ist das Digitoxin, welches in Wasser unlöslich ist.

Schmiedeberg stellt der Anwendung der Digitalisbestandteile keine günstige Voraussage, am günstigsten stellt er sich zum Digitoxin, da es relativ leicht herstellbar ist und eine charakteristische Herzwirkung hat. Seine Wasserunlöslichkeit verursacht aber eine unregelmäßige Resorption. Dadurch kann die Wirkungsstärke nicht reguliert werden. Digitalin und Digitalein sind gut wasserlöslich, aber schwer herstellbar.

Einen wesentlichen Beitrag lieferte auch Robert Koppe im Jahre 1875 mit seinen Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Digitoxin, Digitalin und Digitalein. Qualitativ haben alle drei Substanzen die gleiche Wirkung. Digitoxin macht bei der Rana temporaria mit 0,1 mg systolischen Herzstillstand nach vorheriger Peristaltik, 0,5 bis 1 mg verursacht nach 5 Minuten systolischen Herzstillstand ohne vor-

herige Peristaltik. 1—5 mg lähmt, von der Injektionsstelle ausstrahlend, allmählich die Muskulatur. Bei der *Rana esculenta* verursachen 1—1.5 mg den sicheren systolischen Herzstillstand, während 2—4 mg weniger ausgeprägte Lähmungserscheinungen machen. Digitalin und Digitalein wirken qualitativ und quantitativ genau gleich wie Digitalis. Bei der *Rana temporaria* tritt systolischer Herzstillstand nach 0.25—0.35 mg auf, bei der *Rana esculenta* nach 1—1.5 mg. Die quergestreifte Muskulatur wird erst ab 2 mg gelähmt.

Beim Säugetier hat das Digitoxin im wesentlichen Digitaliswirkung. Einem Hund von 6—7 kg werden subcutan 8—10 mg gegeben. Nach einer Stunde tritt Nausea und Erbrechen von zunehmender Intensität auf. Nach einer weiteren Stunde ist der Puls konstant herabgesetzt, die Herzschläge sind so kräftig, daß die Thoraxwand erschüttert wird, der Puls zeigt Arrhythmie, es kommt zur extremen Pulsniedrigung. Das Tier wird schwach und hinfällig, das Sensorium bleibt intakt, es ist hochgradig dyspnoisch. Schließlich treten Konvulsionen ein, das Herz steht still.

Werden dem gleichen Tier nur 6—8 mg gegeben, so sind die Erscheinungen bis zur Höhe der Wirkung gleich. Als erstes läßt das Erbrechen wieder nach. Mattigkeit und Hinfälligkeit bleiben zwei Tage bestehen, die Pulsfrequenz wird am zweiten Tag wieder normal, die Arrhythmie verliert sich am dritten Tag, am dritten bis vierten Tag frißt das Tier wieder. 2 mg ist die kleinste Dosis, die noch eine Wirkung hat, als einzige Erscheinung tritt Erbrechen auf. 5—6 mg zeigen mehr oder weniger stark ausgeprägt die gleichen Erscheinungen, die Pulsfrequenz ist mäßig herabgesetzt. Digitalin und Digitalein brauchen die 6—10fache Menge, um die gleichen Erscheinungen zu machen.

Koppe stellte die Digitalisvergiftung am Menschen durch einen Selbstversuch fest. Am ersten Tag nach einem $\frac{1}{2}$ mg und am zweiten Tag nach 1 mg per os trat keine Wirkung auf. In den folgenden drei Tagen stellte sich eine allgemeine körperliche Verstimmung und Appetitlosigkeit ein. Am sechsten Tag nahm Koppe 2 mg. Nach 1 Stunde begannen Unwohlsein und Schwindel, der Puls zeigte noch keine Veränderung. Nach 5 Stunden begannen heftige Nausea mit Schwäche und Kraftlosigkeit, nach einer weiteren Stunde war der Puls um 20 Schläge niedriger, aussetzend, sonst regelmäßig. Die Nausea steigerte sich immer mehr, das Erbrechen ging in Würgen über, der Puls hatte eine Frequenz von 40, war intermittierend, es trat Kollaps mit Schwäche, Gesichtsfarbe und Gelbsehen ein. Die Erscheinungen dauerten noch die ganze Nacht und den nächsten Tag an. Erst dann begann allmählich die Erholung.

An Hund und Katze stieg der Blutdruck zuerst, bei gleichzeitiger Herabsetzung der Pulsfrequenz, an, dann sank er kontinuierlich ab, bis das Herz stille stand, vorher war die Pulsfrequenz angestiegen. Der Wiederanstieg des Blutdruckes erfolgt nur, wenn das Digitoxin intravenös gegeben wird, nicht bei subcutaner Applikation. Koppe meint, daß das durch die plötzliche Einwirkung der gesamten Menge direkt auf das Herz bedingt ist.

Als Letaldosis gibt Koppe für 1 kg Katze 0.4 mg an, für 1 kg Hund 1.7 mg, für 1 kg Kaninchen 3.5 mg. Der Mensch hat eine größere Empfindlichkeit als die Katze.

Der Zürcher Pharmakologe Max Clöëtta (1868—1940) konnte in verschiedenen Arbeiten (1898, 1901, 1904) wichtige Entdeckungen veröffentlichen. Er untersuchte zunächst die Wirkstoffe der Digitalisblätter

und fand in ihnen Digitonin, Digitalin und Digitoxin, welche er als identisch mit denen der Samen bezeichnete. In den Samen sei der wesentliche Bestandteil das Digitalin, in den Blättern dagegen das Digitoxin. Digitoxin besitzt eine fünfmal stärkere Wirkung als das Digitalin, es hat den gleichen Effekt wie das Infus. Digitonin ist eng mit dem Digitoxin verbunden, das erstere ist leicht wasserlöslich, es erleichtert den Übergang in die wässrige Lösung.

In einer späteren Mitteilung kommt Cloëtta zu dem Schluß, daß der einzige wirksame Bestandteil der Folia digitalis das Digitoxin sei. Wenn eine einzige Substanz die typische Wirkung erzielt, so läßt sich ein genau dosierbares, injektibles Präparat, das spätere Digalen, herstellen. In den folgenden Jahren erst wurden weitere Bestandteile der Digitalisblätter gefunden, deshalb wird das von Cloëtta geschaffene Digalen heute als Digitalisvollpräparat angesprochen. 1904 noch schrieb Cloëtta alle seine Eigenschaften dem Digitoxin zu. In seiner kristallinen Form ist es wasserunlöslich, es macht daher bei subcutaner Injektion Nekrosen, es entfaltet seine Wirkung nur langsam und übt, per os gegeben, eine starke Reizwirkung auf die Magenschleimhaut aus. Durch die langsame Resorption kann es auch zur Kumulation kommen. Die amorphe Substanz dagegen ist wasserlöslich, macht keine Magenbeschwerden, ist subcutan reizlos, es kann genau dosiert werden und hat eine sichere Wirkung. Als Einzeldosis empfiehlt Cloëtta 0,3 mg, als maximale Tagesdosis 1,2 mg.

Rudolf Gottlieb (1864—1924) und Rudolf Magnus (1873 bis 1927) veröffentlichten 1904 ihre Ergebnisse über Digitalis und Herzarbeit. Sie verwendeten Digitoxin und Strophantin. Die Versuche wurden am überlebenden Säugerherzen ausgeführt. Den 250 ccm Durchleitungsblut wurden 0,2 mg Strophantin oder 1,25 mg Digitoxin zugesetzt. Digitoxin allein verengt die Coronargefäße, sonst bestehen keine prinzipiellen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen. Sie bewirken eine beträchtliche Zunahme der Herzkontraktion, an der beide Ventrikel beteiligt sind. In den ersten Minuten steigt die Pulshöhe, die Pulsfrequenz ist dabei unverändert oder erhöht. Die systolische Verkürzung nimmt zu, meist ist auch die Diastole vergrößert. Dieser Zustand dauert lange, er kann direkt in den systolischen Herzstillstand übergehen. Dieser ist die Maximalkontraktion des Herzens.

Die Regularisierung einer unregelmäßigen Herzaktion, unabhängig von der Frequenz, beruht auf Vaguswirkung. Derselbe Vorgang spielt sich auch bei der Regularisierung des Herzflimmerns ab.

Der Anstieg der Amplitude des Pulses kommt durch die Zunahme des systolischen Maximaldruckes und das Sinken des diastolischen Minimaldruckes zustande. Die systolische Wirkung der Digitaliskörper beruht darauf, daß das Herz bei jeder Kontraktion einen höheren Druck erzeugt als vorher, die diastolische in einer stärkeren Erschlaffung der Ventrikel. Die Pulsverlangsamung ist beim Warmblüter hauptsächlich zentral bedingt.

Im Anfangsstadium der Digitalisvergiftung ist die Arbeitsleistung der einzelnen Herzkontraktion um das $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ fache gesteigert. Im zweiten Stadium der Vergiftung wird der Puls irregulär, seine Höhe nimmt ab, das Herz erschlafft in der Diastole immer weniger, es kommt zu einer systolischen Kontraktionsstellung in der Ruhe. Das Herz wird in der Systole maximal verkürzt.

Auch die kumulative Wirkung ist für die Digitalistherapie von großer Bedeutung. Sie wurde von Albert Fraenkel (1864—1938)

1904 untersucht. Er stellte fest, daß das isolierte Warmblüterherz im Gegensatz zum Froschherzen durch Digitalis nicht verlangsamt wird; dies kommt durch einen Erregungszustand des Vaguszentrums zustande. Der Erregungszustand wird durch die Blutdruckhöhe beherrscht. Die Pulsverlangsamung ist eine Regulationseinrichtung, welche den blutdrucksteigernden Einflüssen zu Beginn und auf der Höhe der Digitaliswirkung entgegenarbeitet. Erst wenn die therapeutischen Dosen überschritten werden, versagt die Regulation. Deshalb kann man aus dem Eintritt der Stärke der Pulsverlangsamung auf das Bestehen und den Grad der Digitaliswirkung schließen.

Die Versuche wurden mit Digitoxin, Strophanthin und Digitalinum verum mittels subcutaner Injektion an gesunden Katzen ausgeführt. Ist diese Dosis nicht toxisch, so besteht eine tagelange Nachwirkung. Werden kleine Dosen, die einzeln ohne Wirkung sind, täglich weitergegeben, so tritt nach einer entsprechenden Zeit Pulsverlangsamung je nach Größe der Gabe ein und nimmt allmählich zu. Die Digitaliskörper werden dabei also durch Kumulation wirksam. Es kommt auch nach Monaten nicht zur Angewöhnung. Es wurden Dosen ermittelt, die bei täglicher Gabe eine Kreislaufwirkung haben, ohne Nebenerscheinungen zu machen. Ging man darüber hinaus, verlangsamte sich der Puls immer mehr, er wurde unregelmäßig, es kam zu toxischen Erscheinungen mit Salivation und Erbrechen als Folge der kumulativen Wirkung. Beim gesunden Tier treten die Erscheinungen der Kumulation gesetzmäßig auf, die individuelle Disposition fällt weg, während die Verhältnisse beim kranken Tier viel komplizierter sind. Da Digitoxin wasserunlöslich ist, tritt bei ihm die Kumulation am deutlichsten in Erscheinung. Auch bei toxischen Gaben ist das erste Zeichen Erbrechen, welches nach einer Stunde auftritt. Die Herzwirkung erscheint erst nach 24 Stunden. Bei mehrfach letaler Dosis treten die Symptome um so schneller auf, je höher die Dosis ist. Es wird langsam vom Herzen aufgenommen und sehr langsam wieder abgegeben. Mit Digitoxin erhält man eine Pulsverlangsamung ohne toxische Erscheinungen nur dann, wenn einzelne, an sich nicht wirksame Dosen summiert werden, analog den therapeutischen Dosen beim Menschen. Kumulation tritt auch bei etwas höheren, einzeln noch nicht wirksamen Dosen bald auf. Digitalinum verum wird rascher am Herz fixiert, Wirkung und Nachwirkung sind ungefähr gleich wie beim Digitoxin. Auch hier wird ein therapeutischer Effekt erreicht, wenn einzelne, an sich nicht wirksame Dosen täglich gegeben werden. Werden wirksame Dosen täglich dargereicht, so kommt es zur Kumulation. Es gelingt aber hier leichter, das therapeutische Stadium ohne toxische Erscheinungen festzuhalten. Bei Strophanthin tritt die Pulsverlangsamung und die Verstärkung der Herzkontraktion viel rascher auf, bei nicht toxischen Einzelgaben nach 4–5 Stunden, bei toxischen Gaben tritt Erbrechen nach 10–20 Minuten ein. Eine einmal eingetretene Wirkung hält tagelang an. Da die Nachwirkungen so ausgeprägt sind, tritt auch Kumulation ein.

Für 1 kg Katze beträgt die einfache letale Dosis von Digitoxin 0,08 mg, von Digitalinum verum 0,48 mg. Von Digitoxin wirkt weniger als ein Drittel der wirksamen Einzelgabe nach der 3. Injektion toxisch. von Digitalin kann man die Hälfte wochenlang ohne Vergiftungserscheinungen geben. Die therapeutische Breite des Digitoxin bei täglicher Gabe ist sehr klein, die therapeutische Dosis ist hierbei schwerer festzustellen als bei den beiden anderen Präparaten. Die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes geht mit der Löslichkeit parallel. Die Kumulation

hängt nicht von der Wasserlöslichkeit, sondern von der Festigkeit der im Herzen entstandenen Bindung ab. Gibt man das Digitalinum verum in therapeutischen Dosen, so tritt die Wirkung nach 24 Stunden ein, bei Digitoxin nach 60 Stunden, bei Strophantin nach wenigen Stunden. Digitoxin ist indiziert bei kurzdauernden, energischen Kuren in wenigen, vorsichtigen Dosen. Digitalin soll bei längerer, täglicher Dargreichung gegeben werden, Strophantin, wenn eine rasche Wirkung erforderlich ist.

Eine andere wichtige Frage ist die Digitaliswirkung am gesunden Menschen. An gesunden Katzen kann eine wochenlange Pulsverlangsamung ohne Gesundheitsschädigung hervorgerufen werden. Dies ist auch am Menschen, besonders jüngeren Versuchspersonen, mit gutwirkenden Präparaten möglich. Die Pulsverlangsamung ist nach 12 Stunden merkbar, nach 24 Stunden ist sie auf der Höhe und hält 1—2 Tage an. Die Verlangsamung beträgt 16,6—29,4%. Der systolische Blutdruck nimmt beim Gesunden nicht zu. Der Druck in der Diastole nimmt ab, es kommt zu einer vollständigen Entleerung der arteriellen Gefäße.

Im Tierexperiment steht die Blutdrucksteigerung im Vordergrund, sie kann im ersten Stadium, wenn die Pulsverlangsamung sehr ausgesprochen ist, fehlen. Hebt man die Pulsverlangsamung durch Atropin auf, so tritt die Blutdrucksteigerung von vornherein auf. Die Pulsverlangsamung scheint ein Hemmnis für die Blutdrucksteigerung zu sein. Ohne Digitalis beeinflusst Atropin den Blutdruck nicht, Strophanthus steigert beim gesunden Menschen in therapeutischen Dosen den Blutdruck nicht, solange die Pulsfrequenz niedrig ist. Auch hier steigt der Blutdruck über die Norm, wenn die Pulsverlangsamung durch Atropin aufgehoben ist.

War es von Aubel nicht gelungen, mit seinem Vorschlag der intravenösen Digitalisbehandlung durchzudringen, so sollten die nächsten Vertreter dieser Idee mehr Glück haben. Die ersten Mitteilungen von ausgedehnten therapeutischen Versuchen stammen von Kottmann und Mendel.

August Kottmann (geb. 1877), damals als Assistent an der medizinischen Klinik in Straßburg unter Naunyn und später in Bern tätig, führte seine klinischen Versuche mit dem Digitoxinum solubile Cloëtta (Digalen) in der Zeit von 1905—1905 durch. Er verabfolgte das Digalen zuerst subcutan und gab zweimal täglich 0,25 mg bis maximal 5—4mal 0,5 mg. Da es wasserlöslich ist, tritt die Wirkung schon nach 24 Stunden auf. Trotzdem wirkt es noch immer nicht rasch genug und macht in kristalliner Form bei subcutaner Anwendung lokal Reizerscheinungen. Das lösliche Digitoxin ist gut resorbierbar, macht keine Kumulierung und läßt sich genau dosieren. Trotzdem verliefen die Injektionen lokal nicht völlig reizlos. Da auch die Wirkung noch immer nicht schnell genug schien, versuchte Kottmann Digalen intravenös zu geben. Schon 2—5 Minuten nach der Injektion tritt Blutdruckerhöhung ein. Nach 1,5—3 mg hielt sie 24 Stunden an. Nach einer 2. Injektion am folgenden Tag wird der Blutdruckanstieg von neuem beobachtet. Die Diurese steigt stark an und hält auch bei nur einmaliger Injektion mehrere Tage an. Die Blutdruckerhöhung beginnt nach 5 Minuten, erreicht ihr Maximum nach einer halben bis einer Stunde, sinkt dann langsam wieder ab, in einzelnen Fällen bleibt er längere Zeit auf der erreichten Höhe und steigt nach einigen Stunden noch einmal an. Bei den meisten Fällen trat trotz hoher Dosierung keine Pulsverlangsamung ein. Die Blutdruckerhöhung beruht neben einer gesteigerten

Herztätigkeit (Schmiedeberg) auf einer Kontraktion der peripheren Gefäße (Gottlieb und Magnus). Das Digitoxin hat sowohl auf das Splanchnikusgebiet als auch auf die peripheren Gefäße eine besonders starke Gefäßwirkung.

Die akute Herzinsuffizienz, das Asthma cardiale, ist das wichtigste Anwendungsgebiet der intravenösen Digitalistherapie. Bisher konnte Digitalis für den akuten Anfall selbst nicht verwendet werden, weil die Wirkung zu spät eintritt. Durch die intravenöse Anwendung kann dem Herzen fast augenblicklich Digitalis zugeführt werden und den erschlafften linken Ventrikel neu beleben. Ebenso lebensrettend wirkt die intravenöse Digitalisgabe bei akutem Herzkollaps Typhuskranker, bei durch Lungenentzündung bedingtem Lungenödem und anderen akuten Infektionskrankheiten. Die Coronar- und Gehirngefäßverengung des Digitoxins tritt bei therapeutischen Dosen nicht auf.

Kottmann verwendete zuerst als maximale Einzeldosis 4,5 mg. 1907 veröffentlichte Kottmann seine weiteren Erfahrungen mit Digitalen. Seine Dosen waren jetzt wesentlich niedriger, 1 ccm Ampullenlösung Digitalen (= 0,05 g Folia Digitalis) soll bereits einen therapeutischen Erfolg zeigen. Wenn 1 ccm erfolglos ist, soll durch mehrere kleine Dosen Summation erreicht werden. Die Anfangsdosis von 1 ccm kann nach einer halben oder ganzen Stunde wiederholt und sogar auf das $1\frac{1}{2}$ -2fache gesteigert werden. Mißerfolge bei kleinen Dosen sind oft auf unrichtige Indikationsstellung zurückzuführen. Bei akuter Herzinsuffizienz wird 2--5mal täglich 1 ccm Digitalen mit Erfolg gegeben. Die Wirkung ist im allgemeinen eine so sichere, daß die Digitalisinjektion sogar zu diagnostischen Zwecken verwendet werden kann.

Ungefähr zur gleichen Zeit veröffentlichte Felix Mendel seine Ergebnisse mit der intravenösen Digitalistherapie. Er stellte folgende Forderungen an ein Digitalispräparat: 1. Es muß bei konstanter Zusammensetzung sämtliche wirksamen Bestandteile der Digitalisblätter enthalten, da erst auf deren Zusammenwirken der gesamte therapeutische Effekt beruht. 2. Die toxische Kumulation muß weitgehend ausgeschlossen werden. Sie ist um so gefährlicher, als die toxischen Erscheinungen oft unerwartet auftreten und bei an sich schon kranken Herzen besonders verhängnisvoll sind. Die Einzeldosis muß daher schon einen therapeutischen Erfolg erzielen, sie soll schnell in die Blutbahn aufgenommen und nach erzielter Wirkung auch schnell wieder ausgeschieden werden. Gerade im Stadium der Dekompensation ist die Resorption gestört, deshalb kommt es bei Summierung an sich unwirksamer Einzeldosen gerne zur Kumulierung. Wenn die Einzeldosis einen therapeutischen Erfolg erzielt, so kann die Wirkung abgewartet werden, bevor ein zweitesmal Digitalis verabreicht wird. 3. Darf das Digitalispräparat am Orte der Einwirkung keine Reizerscheinungen machen.

Digitoxinunlösliche Cloëtta hat den Vorzug wasserlöslich zu sein, es wird daher auch besser resorbiert und macht keine lokalen Reizerscheinungen, ist chemisch rein und kann genau dosiert werden. Es erreicht aber trotzdem die Folia digitalis nicht, da seine gefäßverengernde Wirkung der Herzarbeit einen Widerstand entgegensetzt, was besonders bei Herzdegenerationen, Dilatation und Atrophie gefährlich ist. Die übrigen Bestandteile des Digitalisblattes verengen die Gefäße im Splanchnikusgebiet, während die peripheren Gefäße gleichzeitig aktiv und reflektorisch erweitert werden. Durch diese Splanchnikuswirkung ist das Infus bei Leberschwellung und Hydrops vorzuziehen.

Mendel suchte also ein Digitalispräparat, das sowohl die allgemeinen Anforderungen an ein intravenös zu gebendes Medikament erfüllt: es darf keine Gerinnung erzeugen, die Blutzellen dürfen nicht geschädigt, das Endothel darf nicht verletzt werden. Es muß auch die Anforderungen an ein Digitalispräparat im Speziellen erfüllen. Durch die intravenöse Infusion kommt es zu einem direkten Kontakt mit dem Herzmuskel, dadurch wird die Wirkung noch erhöht.

Mendel verwendete zuerst ein frisches, aus *Folia digitalis* titr. hergestelltes Infus, das sterilisiert und durch Zusatz von Glycerin haltbar gemacht wurde. Es traten dabei Fieber und Schüttelfrost auf, die durch kolloide Substanzen hervorgerufen wurden. Später verwendete er ein Dialysat, das wiederum Schwindel und Beklemmungsgefühl verursachte. Schließlich nahm Mendel das Digitalispräparat Digitalone. Seine Wirksamkeit wurde von Houghtons im Tierexperiment festgestellt. Der Gehalt an wirksamen Substanzen ist konstant und entspricht einer 10% *Tinctura digitalis*. Es hat sowohl bei intravenöser Anwendung als auch bei oraler und subcutaner die typische Digitaliswirkung und ist reizlos. Da Digitalone einen ausreichenden Effekt in Einzeldosen hat, ist Kumulation nicht zu befürchten.

Mendel führte bis zur Veröffentlichung 1200 Injektionen aus. Je nach der Ansprechbarkeit des erkrankten Herzens äußert sich die Digitaliswirkung nach wenigen Minuten als verstärkte Systole, verlängerte Diastole oder als erhöhter Blutdruck, bei anderen Patienten tritt die Wirkung nur allmählich auf. Die erste Reaktion auf die Injektion ist in vielen Fällen ein Kleinerwerden und eine Beschleunigung des Pulses, die dann plötzlich von einem verlangsamen und kräftigen Puls abgelöst wird. Schon nach einer Injektion wird der Puls gleichmäßiger, die Cyanose und Dyspnoe verschwinden, der Allgemeinzustand bessert sich. Der Höhepunkt der Wirkung ist schon nach wenigen Minuten erreicht, sie ist nach 24–36 Stunden beendet. Eine Dauerwirkung kann deshalb nur bei fortgesetzter Darreichung erzielt werden. Bei absoluter Insuffizienz, wenn eine therapeutische Akkumulation der Einzelinjektion erzielt werden soll, wird sie nach 12 Stunden wiederholt, bei relativer Insuffizienz nach 24–36 Stunden. Bei der chronischen Insuffizienz genügt eine Injektion alle 2–3 Tage, um die Kompensation aufrecht zu erhalten. Zur Erzielung der vollen Digitaliswirkung muß die Einzelgabe 2 ccm Digitalone (— 0,2 Blatt) betragen.

Die intravenöse Applikation soll die interne nicht vollständig ersetzen. Sie ist dort indiziert, wo die Magenschleimhaut besonders empfindlich ist, und schließlich wo Kumulation wegen besonderer Empfindlichkeit des Herzens zu befürchten ist.

Einen gewaltigen Schritt vorwärts bedeutete das von Fraenkel 1906 in die Therapie eingeführte Strophantin. Dieser Digitaliskörper gehört zu jenen Medikamenten, die ihren Platz seit ihrer Einführung unverändert behauptet haben, ja, zu den wichtigsten Pharmaka überhaupt.

Fraenkel benützte für seine therapeutischen Versuche eine Strophantinlösung 1:1000, er injizierte davon $\frac{3}{4}$ –1 ccm, 1 ccm Strophantin entsprechen 20 ccm Digalen. Schon nach 3–4 Minuten vergrößert sich die Blutdruckamplitude durch einen Anstieg des systolischen und einen Abfall des diastolischen Blutdruckes. 5–10 Minuten nach der Injektion tritt eine mäßige Pulsverlangsamung ein. Damit ist eine erhebliche Verbesserung des Allgemeinbefindens verbunden. Sind stärkere Stauungen vorhanden, so setzt die Harnflut nach 2–3 Stunden ein. Erbrechen und Darmstörungen treten nur auf, wenn eine zweite Injektion

folgt, bevor die erste abgeklungen war. Die vergrößerte Blutdruckamplitude beruht auf der besseren systolischen Kontraktion und der vergrößerten diastolischen Ausdehnung des Herzen. Damit wird das Minutenvolumen des Herzen vergrößert. Die Strophantinwirkung hält 2—3 Tage an. Da bei richtiger Indikationsstellung das Strophantin unbedingt wirkt, kann auch es zu diagnostischen Zwecken verwendet werden.

Die absolute Indikation liegt in der akuten Herzenschwäche bei fortgeschrittenen Herzerkrankungen, eine relative in der subakuten und chronischen Herzinsuffizienz ohne akute Gefahr, wenn wegen des schlechten subjektiven Befindens rasch geholfen werden muß. Man injiziert dann 1 mg und fährt nach 24 Stunden mit interner Digitalismedikation weiter. Wird Digitalis intern nicht vertragen, so kann man ebenfalls Strophantin injizieren. Erwachsene bekommen $\frac{1}{2}$ —1 mg. Das 1 mg darf nicht vor 24 Stunden wiederholt werden. Bei Moribunden fängt man vorsichtig mit $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg an, wenn es gut vertragen wird, gibt man den Rest nach einer halben bis einer Stunde.

Die absolute Höhe des Blutdruckes erfährt keine wesentliche Änderung. Nur die Blutdruckamplitude (A) wächst an. Nadiher tritt Pulsverlangsamung (n) ein. A mal n wächst im ersten Stadium der maximalen Wirkung, da sich A stark vergrößert. Im Endstadium wird A mal n kleiner, es ist aber noch immer größer als vor der Kur. A bleibt dauernd hoch, n bleibt dauernd niedrig. Nach wenigen Minuten wird der Puls voller und regelmäßiger, die Frequenz kleiner, gleichzeitig nehmen Dyspnoe und Cyanose ab, die Diurese kommt in Gang. Zu diesem Effekt genügt oft 1 mg.

Neben der Wirkung auf Systole und Diastole kommt es zu einer Verlängerung der refraktären Phase (Straub). Nach Brandenburg wird auch die Erregbarkeit für krankhafte Extrareize herabgesetzt, nach Pletnew tritt dieser Effekt nur mit toxischen Dosen auf. Auch Strophantina hat, besonders im Splanchnikusgebiet, eine gefäßverengende Wirkung. Die Hauptwirkung liegt in einer Verbesserung und Vermehrung des Minutenvolumens. Schon nach wenigen Minuten ist als erster Indikator eine bessere Füllung der Radialarterie zu spüren. Die zweite Hauptwirkung ist die Ankurbelung der Diurese, die dritte die Pulsverlangsamung.

Wird Strophantin zu lange gegeben, so stellt sich als frühes toxisches Symptom Bigeminie ein.

Kottmann machte auf einen Fall von foudroyantem Herztod nach 0.6 mg Strophantin aufmerksam. Bei der Sektion fand sich der linke Ventrikel in maximaler Systole.

Fraenkel gibt als Maximaldosis 0.75—1 mg an, ebenso Van der Velden. Starck ging sogar bis 1.25 mg, ohne unangenehme Nebenerscheinungen zu sehen. Die individuelle Reaktion ist verschieden. Es kommt auch auf die Raschheit der Injektion an. Primär ist die Wirkung auf Herz und Coronargefäße, erst sekundär kommt es zur Verteilung im Blut. Da die Wirkung proportional der Geschwindigkeit der Einspritzung ist, soll langsam injiziert werden.

Langjährige klinische Erfahrungen konnten seither nicht viel zu diesen Erkenntnissen hinzufügen. Auch wenn heute niedriger dosiert wird, wenn es nicht ausschließlich der akuten Herzinsuffizienz vorbehalten bleibt, so hat doch das Strophantin seine Stellung behalten und sich gegen andere injizierbare Digitalispräparate behauptet.

Die intravenöse Narkose

Über die Physiologie der Narkose bestehen verschiedene Theorien. 1. Narkose soll dann eintreten, wenn irgendein indifferenten Stoff in den Lipoiden der Zellen in einer gewissen Konzentration angereichert ist. Es besteht eine auffallende Parallelität zwischen der Wirkung eines Narkotikums und seiner Lipoidlöslichkeit. 2. Das Narkotikum soll an der Oberfläche der Zelle angereichert werden. Wenn diese durch das Narkotikum ganz besetzt ist, besteht kein Platz mehr für andere wichtige Stoffe (Adsorptionstheorie). 3. Das Eiweiß an der Oberfläche und im Zellinnern wird reversibel koaguliert. Keine dieser Theorien kann die Narkosewirkung endgültig erklären. Bei allen dreien besteht gleichzeitig 4. eine gewisse Dehydration der Zelloberfläche. Sie bewirkt eine verminderte Permeabilität, der Stoffaustausch wird dadurch eingeschränkt, die Zelle muß ihre Funktion einstellen. Die ersten Zellen, die dies tun, sind die am höchsten differenzierten.

Die intravenöse Narkose bildet ein Forschungsgebiet, deren Anfänge noch in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurückreichen und das bis heute noch nicht abgeschlossen wurde. Die Narkose selbst ist erst etwas mehr als ein Jahrhundert alt, ihre elementare Bedeutung für die Chirurgie ließ aber von Anfang an immer nach Verbesserungen suchen.

1869 machten Labl  und Gonjou die ersten Versuche mit Chloral. 2 g in 20 cm Wasser gelöst wurden einem Hund intravenös injiziert. Nach einigen beschwerlichen Atemzügen fiel das Tier in ein tiefes Coma, es schlief 1½ Stunden und war während 25 Minuten vollkommen anästhetisch. Wurde nur die halbe Dosis genommen, so fiel das Tier nach 8 Minuten in einen tiefen Schlaf, der von einer allgemeinen motorischen und sensiblen Paralyse und Reflexlosigkeit begleitet war. Nach 18 Minuten kehrte die Sensibilität in geringem Grad zurück, nach 52 Minuten schlief das Tier noch immer. Es erholte sich erst nach einigen Stunden.

Der in Bordeaux wirkende Physiologe Pierre-Cyprien Or  (1828—1889) veröffentlichte 1877 sein großes Werk „Le Chloral et la M dication intra-veineuse“. Er unternahm zuerst eine größere Zahl von Tierversuchen und kam zum Schluß, daß auch mittlere Dosen von Chloral sofort tiefen Schlaf hervorrufen. Sensibilität und Mortalität verschwinden, es herrscht Reflexlosigkeit.

Bevor das Chloral zur eigentlichen Narkose bei Operationen genommen wurde, verwendete es Or  als Antidot gegen Strychninvergiftung und bei traumatischem Tetanus.

Chloral macht eine Stunde dauernde absolute Empfindungslosigkeit. So vorteilhaft dies auch für Operationen ist, kann diese Eigenschaft doch gefährlich werden. Zur Wiederbelebung verwendete Or  elektrische Ströme, die die Mortalität und Sensibilität schnell wieder zurückrufen.

Oré schildert ausführlich 53 Operationen, von denen 51 erfolgreich mit intravenöser Chloralinjektion durchgeführt wurden. Es handelte sich um Mammaamputationen, Extremitätenoperationen, Entfernung von Tumoren, Wandversorgungen und Augenoperationen. Besonders bei letzteren besitzt das Chloral gegenüber dem Chloroform große Vorzüge. Chloroform verursacht gern während der Operation Erbrechen, so daß die Hand des Operateurs durch die Würfbewegungen abgleiten kann und Verletzungen mit den Instrumenten setzt. Mit Chloral wird auch die Cornea schnell gefühllos. Nausea, Erbrechen, Reflexbewegungen bleiben aus, es kann wie an einer Leiche operiert werden. Ein weiterer Vorteil ist die völlige Erschlaffung der Augenmuskeln, was besonders für Staroperationen wichtig ist. So kann eine Verletzung der Iris und ein Auslaufen des Glaskörpers vermieden werden. Da beim Erwachen nach Chloralnarkose kein Excitationsstadium folgt, fehlen auch tonische Kontraktionen der Augenmuskeln, die ebenfalls ein Auslaufen des Glaskörpers begünstigen.

Neben der totalen Gefühllosigkeit, deren Dauer schwankt, ist es ein weiterer Vorteil, daß die Narkose von einem ruhigen, regelmäßigen Schlaf gefolgt ist, der ungefähr 20 Stunden dauert. Dadurch entfällt der Patient den Schmerzen, die jeder Operation folgen. Excitationsstadium und Erbrechen fehlen.

Eine Reihe von zeitgenössischen Chirurgen in Frankreich und Belgien befolgten Orés Methode. Es gab aber auch heftige Gegner, die der Chloralnarkose große Gefährlichkeit vorwarfen. Ein Vorwurf war, daß das gleiche Chloral auch zum Veröden von Varicen verwendet wird. Oré erwidert darauf, daß man gesunde Venen nicht mit varicösen vergleichen darf, letztere thrombosieren durch Entzündung. Er selbst habe bei zahlreichen Tierversuchen und Operationen nie Thrombosen beobachten können. Eine zweite Gefahr sei die Phlebitis. Der Autor selbst verlor einen Fall an einer foudroyanten Phlebitis, sonst habe er sie nie beobachten können.

Vulpian sah 8 Tiere trotz aller Vorsichtsmaßnahmen bei Versuchen mit Chloral plötzlich sterben: Atmung und Herzschlag blieben stehen. Auch Oré konnte dies beobachten, aber nur dann, wenn die Dosis im Verhältnis zum Körpergewicht oder zur Empfindlichkeit zu hoch war oder wenn zu schnell injiziert wurde.

Die belgischen Ärzte Victor Deneffe (1855—1908) und van Wetter konnten bei 6 Patienten nach der Anwendung von Chloral Haematurie sehen. Nach Orés Auffassung trat das nur auf, wenn die Patienten in kalten Kranken- und Operationssälen gelegen hatten, sie soll durch Abkühlung der Haut entstehen. Oré selbst, der immer bei warmer Temperatur operiert hatte, konnte nie Haematurie beobachten. Aber selbst wenn sie auftrat, war sie nie gefährlich.

Eine Reihe von Forschern vertrat die Auffassung, daß es unnütz sei, Chloral zu geben, da es erst durch seine Umwandlung in Chloroform wirke. Oré widerlegt diesen Einwand, indem er sagt, daß dieser Umwandlungsprozeß einige Zeit brauche, während die Chloralwirkung sofort eintritt, außerdem rieche die Ausatemungsluft nach Chloral und nicht nach Chloroform. Das Chloral wirkt direkt auf die Nervenzentren und verläßt sie nur nach und nach, es hat deshalb eine lange Nachwirkung.

Oré stellt folgende Forderungen für den günstigen Verlauf einer intravenösen Injektion auf: 1. Man soll die Vene punktieren, ohne sie

freizupräparieren. 2. Man soll die Lösung nur injizieren, wenn man sicher in der Vene ist. 3. Befindet man sich im Lumen der Vene, soll man sie immobilisieren, da man sonst die Venenwand durch die Spritzenspitze verletzt, was Phlebitis und Thrombosierung zur Folge haben kann.

Oré schlägt folgendes Vorgehen vor: Bis zu Schlafbeginn wird 1 g pro Minute injiziert. Dann wartet man, damit das Chloral seine Wirkung entfalten kann. Nach einiger Zeit injiziert man 0,5 g pro Minute und hält von Zeit zu Zeit wieder an und prüft die Sensibilität von Haut und Cornea. Die Gefühllosigkeit der Cornea ist die äußerste Grenze, meist ist es nicht nötig, so weit zu gehen. Wenn Schmerzreize nicht mehr gespürt werden, wartet man noch 4 Minuten und beginnt dann zu operieren.

Es folgten 40 Jahre, in denen man sich nicht mit der intravenösen Narkose beschäftigte. Erst 1909 veröffentlichten mehrere Autoren ihre neuen Methoden.

Ludwig Burkhardt (1872—1922) arbeitete ein Verfahren aus, um Chloroform und Äther intravenös injizieren zu können. Er verwendete dazu eine gesättigte Chloroformlösung, die mit isotonischer Salzlösung verdünnt wird. An 7 Katzen wurde festgestellt, daß eine Narkose mit gesättigter Chloroformkochsalzlösung gelingt und sich beliebig lange ausdehnen läßt. 5 Tiere starben an den Folgen der Narkose, bei der Obduktion konnten keine makroskopischen Befunde erhoben werden. Die verwendete Lösung enthält in 100 ccm Kochsalzlösung 0,96 g (0,65 ccm) reines Chloroform. Von dieser Lösung werden bis zum Eintritt der Narkose 0,54—0,75 ccm (0,51—1,15 g) injiziert. Nach beginnender Wiederkehr der Reflexe genügen zur erneuten vollkommenen Reflexlosigkeit 0,04—0,09 ccm (0,06—0,1 g). Da ein großer Teil rasch durch die Lungen wieder ausgeschieden wird, ist es notwendig, eine bestimmte Menge in der Zeiteinheit zu infundieren, um eine bestimmte Blutkonzentration zu erzielen. An verschiedenen Tieren wurde ermittelt, daß 99,8—99,9% des injizierten Chloroforms bereits während der Narkose mit der Expirationsluft wieder ausgeschieden werden, bevor es noch ins arterielle Blut übergehen kann. Es genügt schon ein minimaler Gehalt an Chloroform im arteriellen Blut zur Erzielung einer tiefen Narkose. Diese tritt am schnellsten ein, wenn das Chloroform möglichst direkt und ausschließlich dem Gehirn zugeführt wird. Ist diese Bedingung erfüllt, so genügen Spuren, um Narkose zu erzielen. Es wurde Kaninchen Chloroform direkt in die Carotis communis injiziert. Nach Pohl beträgt der Chloroformgehalt des Gehirns in tiefer Narkose 0,036—0,0418%, es vermag aber viel mehr Chloroform zu binden, als nötig ist. Burkhardt infundierte die entsprechende Menge mit Erfolg in die Carotis.

Bei langsamer, vorsichtiger Injektion sinkt der Blutdruck auch in tiefer Narkose nur wenig. Er steigt rascher als bei der Inhalationsnarkose wieder an, wenn die Infusion unterbrochen wird, weil das Gefäßsystem gleichzeitig mit Flüssigkeit gefüllt wird.

Die Infusion wird abgesetzt, sobald der Cornealreflex erloschen ist. Bei Katzen und Kaninchen sind dazu 50—150 ccm, beim Hund 700 ccm nötig. Das reflexlose Stadium hält bei ruhiger Atmung 1—5 Minuten an, dann werden wieder 4—10 ccm injiziert und man erhält wieder Reflexlosigkeit. Auf diese Art kann die Narkose beliebig lange unterhalten werden. Das Toleranzstadium wird erst später erreicht als bei

der Inhalationsnarkose. Die Infusion hat aber den Vorteil eines geringeren absoluten Verbrauches bei exakter Dosierung.

Neben Chloroform wurde auch Äther an Tieren ausprobiert. In 100 Teilen Wasser wurden 10 Teile Äther gelöst. Beim Kaninchen genügten 20 ccm dieser Lösung, um in 2–3 Minuten eine reflexlose Narkose zu erzielen. Kommt der Cornealreflex wieder, so genügen 3–5 ccm zur neuerlichen Reflexlosigkeit. In 45 Minuten wurden insgesamt 85 ccm Lösung verbraucht. Es entstanden ausgedehnte Gerinnsel in den Venen, nach 5 Stunden starb das Tier. Der Harn war blutig, in der Jugularis und im rechten Herzen fanden sich Thromben. Auch bei der Ätherinhalation beobachtet man Thromben. Bei 5 Kaninchen wurde der Ätherlösung Hirudin beigelegt, und um die Haemoglobinurie zu vermeiden, reduzierte man den Äthergehalt um die Hälfte.

Burkhardt wandte die intravenöse Chloroform- und Äthernarkose auch am Menschen an. Auf 1000 ccm sterile Kochsalzlösung kommen 50 ccm reiner Narkoseäther. Allmählich werden die Sinneseindrücke unschärfer, bei Männern kann ein kurzes Excitationsstadium auftreten, schließlich erlöschen die Reflexe. Die Ausatemungsluft riecht bald nach Äther. Es wurden im ganzen 35 Äthernarkosen in allen Altersklassen ausgeführt. Bei 29 Patienten genügte diese Narkose für die ganze Operation, bei 4 Patienten mußte zur völligen Reflexlosigkeit eine Inhalationsnarkose hinzugefügt werden. Kinder erhalten bis zum Toleranzstadium 200–250 ccm (10.0–17.5 ccm Äther), Frauen ca. 320 ccm (16 ccm Äther) und Männer ca. 500 ccm (25 ccm Äther). Das Toleranzstadium wird durchschnittlich nach 8–10 Minuten erreicht. Man sah nie Atemstörungen, der Puls war wegen der Flüssigkeitsfüllung manchmal besser als vor der Narkose. In 30 Fällen gab es keine Nachwirkungen, dreimal trat Erbrechen, zweimal leichte Bronchialreizung auf.

Die Indikation für die intravenöse Narkose sind 1. Atmungs- und Zirkulationsstörungen und schwächliche Konstitution. Die primären Reize auf die Atmungsorgane und die reflektorisch verursachten Störungen auf Atmung und Herz fallen weg, der Blutdruck wird nicht alteriert. 2. Operationen an Kopf und Hals aus Bequemlichkeitsgründen für den Operateur. 3. Idiosyncrasien und Widerwillen gegen das Einatmen des Narkotikums.

Neben Chloroform und Äther versuchte Schöning 5–10% Chlo-
ralhydratlösungen. Der Schlaf war ruhig und tief, es traten aber Lungenembolien und Gewebsnekrosen an der Injektionsstelle auf. Derselbe stellte auch Versuche mit Äther-Kochsalzlösungen an, die Anaesthetie war tadellos, aber die physikalischen Veränderungen der roten Blutkörperchen führten zu Gerinnselbildung.

Nerking infundierte 1909 20% Aethylmethan + Chloralhydrat in einem Verhältnis 5:10. Die Anaesthetie war dabei gut, aber auch hier traten starke Gerinnselbildungen in der Kanüle und im Gefäß auf, sobald der Flüssigkeitsstrom unterbrochen wurde.

Auch P. Sick (1910) lehnte die intravenöse Äther- und Chloroformnarkose ab, da eine verschiedene individuelle Empfindlichkeit besteht und nach seinen Erfahrungen die gleichen Lungenkomplikationen wie bei der Inhalation bestehen. Er empfiehlt die Äthertropfnarkose in Kombination mit der intravenösen Morphium-Scopolamininjektion.

Dieser Meinung schließt sich auch W. Keppeler nach eigenen Versuchen an. Die Carotisinfusion kommt überhaupt nicht in Frage, da

eine minime Überdosierung die Medulla lähmt. Die Atmungswege sind entsprechend den physiologischen Verhältnissen der Atmung der ideale Aufnahmeweg für ein flüchtiges Narkotikum. Bei der intravenösen Ätherinjektion wird die Lunge, wenn auch in geringerem Maße, ebenso in Mitleidenschaft gezogen wie bei der Inhalation, es treten die gleichen Endothelverfettungen und Kapillarthrombosen auf. Es müssen sehr große Flüssigkeitsmengen in die Venen eingeführt werden, um eine entsprechende Konzentration des arteriellen Blutes zu erreichen. Hirudin selbst ist giftig, es kommt daher als Zusatz nicht in Frage. Trotzdem bleibt die intravenöse Äthernarkose die Methode der Wahl bei Kopf- und Halsoperationen, bei denen eine Lokalanästhesie nicht genügt.

Der Chirurg August Bier (1861—1949) veröffentlichte 1909 eine neue Methode der Lokalanästhesie bei Extremitätenoperationen. Zuerst wird eine totale Anaemie der Extremität mittels einer Esmarchbinde hervorgerufen. Ohne die komplette Blutleere wäre es dem Anaestheticum möglich, in den großen Kreislauf zu gelangen und eine giftige Wirkung zu entfalten. Sind die Binden angelegt, wird eine Vene in ihrem Feld freigelegt und mittels einer Kanüle 1/2% Novokainlösung injiziert. Maximal konnten 80 ccm ohne toxische Symptome injiziert werden. Die Anaesthetie beginnt im Feld zwischen den beiden Binden sofort nach der Injektion zu wirken, die Extremität ist vollkommen gelähmt, die Operation ist wie bei einer Allgemeinnarkose möglich. Die Anaesthetie verschwindet sofort, wenn die Binden gelöst werden. Von 134 Fällen waren 114 erfolgreich, in 14 genügend, die Patienten spürten wohl Schmerzen, die Operation konnte aber weitergeführt werden. Die Methode wird dort angewendet, wo die Lokalanästhesie nicht genügt. Kontraindiziert ist sie bei seniler und diabetischer Gangraen. Nachteile der Anaesthetie ist ihre Flüchtigkeit, die Sensibilität kehrt wenige Minuten nach Abnahme der Binden wieder zurück, auch die Blutstillung ist an der blutleeren Extremität schwierig. Die Wirkung kann durch Adrenalinzusatz verlängert werden.

Carl Georg Ritter (geb. 1871) geht noch einen Schritt weiter. Er will durch Injektion des Lokalanästhetikums Cocain totale Anaesthetie erzielen. Er erhielt durch die Injektion von Cocain in die Bauchdecken von Hunden eine ausgebreitete Lokalanästhesie (1909). Die von Melzer und Kast dabei beobachtete allgemeine Unempfindlichkeit führt Ritter entweder auf eine Schädigung des Organismus durch die Eröffnung der Bauchhöhle, oder auf eine versehentliche intravenöse Injektion zurück. Bei Unterbindung der Mesenterialvenen injizierte Ritter einmal in eine Vene, statt eine Quaddel zu seizen. Nachher spürte das Tier weder die Manipulation in der Bauchhöhle, noch Reize an der äußeren Haut.

Die Injektion muß ganz langsam erfolgen, sonst treten Vergiftungserscheinungen auf. Schon während der Injektion wird das Tier ruhig, die Muskeln erschlaffen, während Bewegungen und Reflexe erhalten bleiben. Die Augen sind geöffnet und reagieren auf Reize. Die Atmung bleibt ruhig. Das Schmerzgefühl ist nach 25 Minuten verschwunden, es können dem Tier Brand- und Quetschwunden an den empfindlichsten Körperstellen beigebracht werden, ohne daß es darauf mit einer Schmerzäußerung reagiert. Die Anaesthetie dauert 15–30 Minuten, nachher empfindet das Tier wieder normal. Das Tier erbricht nicht, es bleibt bei gutem Appetit, es reagiert auf Anruf, bellt und bleibt auch dauernd gesund. Drei Tiere, die eine sehr hohe Dosis

bekommen hatten, starben unmittelbar nach der Injektion an Krämpfen. Bei einigen wenigen Tieren war als unangenehme Nachwirkung zu beobachten, daß sie während einigen Minuten im Kreis herumliefen und dabei nicht auf Anruf reagierten. Auch hier war die Dosis zu hoch gewählt worden. Für kleine Hunde verwendet man zur Totalanaesthetie 5–10 ccm einer 1% Lösung, bei großen 5 ccm einer 3–5%.

Durch die intravenöse Cocaininjektion wird die höchste Stufe der Lokalanästhesie erreicht: die totale Schmerzausschaltung am ganzen Körper (1911).

Das Neue an diesem Verfahren ist die Tatsache, daß sämtliche sensible Nervenendigungen ausgeschaltet werden konnten, bevor noch die Ganglienzellen toxisch geschädigt wurden. Dies soll möglicherweise auf dem Umstand beruhen, daß das Cocain nicht langsam resorbiert wird, sondern auf einmal in die Blutbahn gelangt. Bei Kepplers zahlreichen eigenen Versuchen mit Cocaininjektionen sah er 29 mal Exitus durch schwere Cocainintoxikation. Nur in zwei Fällen trat das gleiche Bild wie bei Ritter auf. Es konnte aber nie vollkommene Aufmerksamkeitslosigkeit und Wachheit des Tieres beobachtet werden, die Tiere waren stumpf, benommen, die niedrigsten instinktiven Handlungen hörten auf. Keppler stellte die Großhirnerscheinungen in den Vordergrund und führte die allgemeine Gefühllosigkeit auf eine allgemeine Cocainvergiftung zurück. Er vergleicht sie mit der Analgesie Geisteskranker, besonders Katatoniker.

In den letzten Jahren wurde wieder die intravenöse Novokaininjektion versucht. Spanische Autoren schlugen sie 1944 bei Emesis und Magenbeschwerden vor, französische Kliniker bei eklamptischer Amaurose, andere 1946 die intraarterielle Injektion bei Acroparaesthesien. Belgische Ärzte versuchten sie als Asthmatherapie und bei Dyspnoe verschiedener Ursache. 1947 wurde die Novokaininjektion bei puerperaler Sepsis und postpartaler Lungenembolie, ebenso bei Thrombosen der Retinavenen vorgeschlagen. Amerikanische Autoren kamen auf sie bei der Wundbehandlung zurück.

Russische Autoren, Sergin's Fedorow (geb. 1869) A. P. Jeremitsch und andere, stellten seit 1902 Versuche mit Hedonal, einem Harnstoffderivat, an Tieren und Menschen an. Es wurde zuerst bewiesen, daß Hedonal im Tierversuch wirksam und auch unschädlich ist, daß es den Blutdruck nur wenig herabsetzt und die Herzkontraktionen etwas beschleunigt. Es bewirkt in hohen Dosen Allgemeinnarkose, in kleinen beschleunigt es den Wirkungseintritt und verbessert die Wirkung der Chloroformnarkose. Hedonal wird rasch durch die Nieren ausgeschieden, es schädigt weder das Atemzentrum, noch die Herztätigkeit. Jeremitsch gab 0.1–0.2 pro kg Körpergewicht und erzielte damit tiefe Narkosen von 2–3 Stunden. Das Erwachen nach der Narkose ist rasch und vollkommen.

1½–2 Stunden vor der Narkose wird 3–4 g Hedonal per os gegeben. Unmittelbar vor der Operation wird dann eine 0.75% Lösung injiziert, nach 2–300 ccm tritt beim Menschen meistens Narkose ein.

Ein Nachteil des Hedonals ist seine schlechte Wasserlöslichkeit, es kristallisiert beim Stehen aus und muß daher vor Gebrauch filtriert werden.

Hedonal ist besonders für Kopf- und Halsoperationen angenehm. Nierenerkrankungen bilden keine Kontraindikation. Die Lungen wer-

den überhaupt nicht tangiert. Als einzige Folgen wurden mäßige Thromben gesehen. Bei Alkoholikern und sehr kräftigen Individuen ist ein kurzes Excitationsstadium möglich. Die optimale Einflußgeschwindigkeit beträgt 50—60 ccm pro Minute, werden 100 ccm injiziert, so fällt die Zunge zurück, es kann Cyanose eintreten, das Hedonal wirkt dann auf das Atemzentrum.

Bei einem letzten Überblick sieht man, daß aus dem aufregenden Experiment, dem letzten Mittel, die intravenöse Injektion zum gebräuchlichen Rüstzeug des Arztes geworden ist. Dies konnte nur dank der genau dosierbaren, chemisch definierten Präparate und dank der Asepsis geschehen.

Historische Darstellungen

- | | |
|------------------------|---|
| Buess, Heinrich | Die Injektion, Ciba Zschr. Nr. 100, Basel 1946. |
| Buess, Heinrich | Die historischen Grundlagen der intravenösen Injektion, Ein Beitrag zur Medizingeschichte des 17. Jahrhunderts. Aarau 1946. |
| Buess, Heinrich | Notizen zur Geschichte der Sphygmographie. Experientia, 1947. |
| Dieffenbach, Johann F. | Die Transfusion des Blutes und die Infusion der Arzneien in die Adern. Berlin 1828. |
| Dieffenbach, Johann F. | Infusio. Theor. prakt. Handbuch Chir. Bd. 9, Berlin 1835. |
| Köhler, Albert | Transfusion und Infusion seit 1830. Gedenkschrift für Rudolf von Leuthold. Bd. 2, Berlin 1906. |
| Scheel, Paul | Die Transfusion des Blutes und Einspritzung der Arzeneien in die Adern. Kopenhagen, 1802. |

Die Kreislaufforschung im 19. Jahrhundert

- | | |
|-----------------------------------|---|
| Bizzozero, Julius | Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Arch. 40, S. 261, Berlin 1882. |
| Cyon, Elie de und
Ludwig, Carl | Die Reflexe eines der sensiblen Nerven des Herzen auf die motorischen der Blutgefäße. Ber. üb. d. Verh. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., math.-physik. Kl. Bd. 15—18, 1866. |
| Cohnheim, Julius | Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. 1, Berlin 1877. |
| Dutrochet, René J. H. | L'agent immédiat du mouvement vital. Hdbuch. d. Physiol. d. Menschen, Johannes Müller, Bd. 1, Coblenz 1834. |
| Hamburger, Hartog
Jakob | Osmotischer Druck und Jonenlehre. Bd. 1, 2. Wiesbaden 1902. |
| Lesser, Ladislaus L. von | Über die Anpassung der Gefäße an große Blut-mengen. Ber. üb. d. Verh. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. math.-physik. Kl. Bd. 26, 1874. |
| Ludwig, Carl | Über die endosmotischen Äquivalente und die endosmotische Theorie. Zschr. f. ration. Med. Bd. 8, S. 1, Heidelberg 1849. |
| Ludwig, Carl | Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 2, Leipzig und Heidelberg 1856. |
| Magendie, Francois | Handbuch der Physiologie. Eisenach und Wien 1836. |

- Magendie, Francois Les phénomènes physiques de la vie. 1837.
- Pannu, Peter Ludwig Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Virchows Arch. Bd. 23, 1862.
- V. Reben, Rudolf Thrombose und Embolie. Klassiker der Medizin. Leipzig 1910
- V. Reben, Rudolf Die Pfropfbildung und Verstopfung der Gefäße. Hdb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. 1, 1854.
- Volkmann, Alfred W. Die Haemodynamik. Leipzig 1850.
- Weber, Ernst Heinrich Über die Anwendung der Wellenlehre auf die Lehre vom Kreislauf des Blutes und insbesondere auf die Pulslehre. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Bd. 6, Leipzig 1889.
- Worm-Müller, Jakob Die Abhängigkeit des arteriellen Druckes von der Blutmenge. Ber. üb. d. Verh. kgl. sächs. Ges. d. Wiss., math.- physik. Kl. Bd. 25, 1873,

Die Geschichte der Kochsalzinfusion

- Bernbach, P. Die Kochsalztransfusion und ihre Verwertung bei Krankheiten. Slg. klin. Vortr. Nr. 350, 1905.
- Blacke On the Action of the Salt of Iron when introduced directly into the blood. J. Anat. a. Physiol. S. 24, London 1869.
- Bischoff, Johann Jacob Ein günstig verlaufener Fall von intraarterieller Infusion einer alkalischen Kochsalzlösung bei drohendem Verblutungstod. Zbl. Gyn., S. 345, 1881.
- Eugelmann, Theodor W. Einiges über die sogenannte physiologische Kochsalzlösung. Dtsch. klin. Wschr. Bd. 1, S. 64, 1905.
- Fess, Oswald Experimentelles und Casuistisches über den Werth der Kochsalzwasserinfusion bei acuter Anaemie. Virchows Arch. 38, S. 75, 1894.
- Fux Kochsalztransfusion als Prophylacticum. Wien. med. Wschr. Nr. 31, S. 941, 1884.
- Goltz, Friedrich Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. Virchows Arch. Bd. 29, S. 394, 1864.
- Gordon, Max Beiträge zur Kochsalzinfusion bei Vergiftungen. Dtsch. med. Wschr. S. 272, 1894.
- Knefl, Philipp Bemerkungen zur Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung in das Gefäßsystem Arch. exper. Path. 36, S. 293, 1895.
- Kocher, Theodor Jodoformvergiftung und die Bedeutung des Jodoform für die Wundbehandlung. Zbl. Chir. 1882.
- Korsum, Max Über die intravenöse Kochsalzinfusion bei chronisch-anämischen Zuständen. Berl. klin. Wschr. Nr. 23, S. 395, 1885.

Kronecker, Hugo und Sander, Julius	Bemerkung über lebensrettende Transfusion mit anorganischer Salzlösung bei Hunden. Berl. klin. Wschr. 1879.
Kronecker, Hugo	Über Kochsalzwasserinfusion. Dtsch. med. Wschr. Nr. 34, S. 507, 1884.
Kümmell, Hermann	Über die Wirkung und die Gefahren der intra-arteriellen Infusion alkalischer Kochsalzlösung bei acuter Anämie. Zbl. Chir. 1882.
Küstner, Otto	Eine lebensrettende Infusion. Dtsch. med. Wschr. S. 171, 1883.
Landerer, Albert	Über die Transfusion und Infusion. Arch. klin. Chir. Bd. 37, S. 807, 1887.
Latta, Thomas et. al.	Malignant Cholera. Lancet, Bd. 22, 1832.
Leichtenstern, Otto	Die intravenöse Kochsalzinfusion bei Verblutungen. Slg. klin. Vortr. N. F. Nr. 25, Leipzig 1891.
Mummery, J. P. L.	The Physiology and Treatment of Surgical Shock and Collapse. Lancet, Bd. 1, S. 846, 1905.
Nasse, Hermann	Über die Ausflußgeschwindigkeit des Blutes bei Hunden aus Halsgefäßen, Modifikation durch Kochsalzinfusion. Pflügers Arch. S. 513, 1880.
Ott, Dimitri von	Über den Einfluß der Kochsalzinfusion auf den verblutenden Organismus im Vergleich mit anderen zur Transfusion verwendeten Flüssigkeiten. Virchows Arch. Bd. 43, S. 114, 1883.
Ott, Dimitri von	Über die Folgen der Kochsalzinfusion für den Organismus. Arch. f. Gyn. S. 334, 1882.
Sahli, Hermann	Über die Auswaschung des Organismus und über die Bedeutung der Wasserzufuhr bei Krankheiten. Slg. klin. Votr. N. F. Nr. 11, Leipzig 1890.
Schreiber, Julius	Kochsalz bei Kohlenmonoxydvergiftung. Berl. klin. Wschr. 1884.
Schwarz, Emil	Über den Werth der Infusion alcalischer Kochsalzlösung in das Gefäßsystem bei acuter Anämie. Habil. Schr. Halle 1881.
Schwarz, Emil	Ein Fall von Kochsalzinfusion bei acuter Anämie. Berl. klin. Wschr. Nr. 35, S. 536, 1882.
Stadelmann, E.	Behandlung des Coma diabeticum. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 37/38, 1885.
Szumann, L.	Eine lebensrettende Infusion von Kochsalzlösung. Berl. klin. Wschr. 1883.

Die Injektionsbehandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure

Guttman, Walter	Bericht über die in der Poliklinik vom 18. Dezember 1899 bis zum 10. April 1901 mit intravenöser Hetolinjektion behandelten Fälle von Lungen- und Larynx-tuberkulose. Berl. klin. Wschr. Bd. 2, S. 716, 1896.
Heusser, Th.	Die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Ther. Mh. 1897.

Landerer, Albert	Eine neue Behandlung tuberkulöser Prozesse. Münch. med. Wschr. Nr. 40/41, 1888.
Landerer, Albert	Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wschr. Nr. 4, 1889.
Landerer, Albert	Die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Dtsch. med. Wschr. Nr. 14/15, 1890.
Landerer, Albert	Die Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. 1898.
Mader	Zur Therapie der Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. S. 948, 1896.
Schottin, Walter	Therapie der Lungenphthise mit Perubalsam und Zimtsäure. Münch. med. Wschr. Nr. 41/42, 1892.

Die Versuche mit intravenöser Injektion von Chinin und Sublimat

Bacelli, Guido	Intravenöse Chinininjektion bei Malaria. Berl. klin. Wschr. Nr. 22, S. 498, 1890.
Bacelli, Guido	Über die intravenöse Injektion mit Sublimat. Berl. klin. Wschr. S. 301, 1894.
Blaschko, Alfred	Über die intravenöse Sublimatinjektion bei Syphilis. Berl. klin. Wschr. S. 1019, 1894.
Kézmarsky Theodor	Intravenöse Sublimatinjektionen in Fällen von venöser Sepsis. Wien. med. Ztg. S. 298, 1894.
Liebreich, O.	Über Guido Bacellis intravenöse Infusion von Heilmitteln. Ther. Mh. S. 551, 1901.
Mendel, Felix	Zur endovenösen Applikation der Medikamente. Ther. Mh. S. 178, 1903.
Mießner	Maul- und Klauenseuche. Dtsch. med. Wschr. S. 176, 1894.
Uhma	Über die von Bacelli empfohlenen intravenösen Sublimatinjektionen. Arch. f. Derm. Bd. 29, S. 191, 1894.

Die intravenöse Arsenbehandlung

Herxheimer, Karl	Über Psoriasisbehandlung. Berl. klin. Wschr. S. 757, 1897.
Mendel, Felix	Über die therapeutische Verwendung des kodylsauren Natrons und die intravenöse Arsenbehandlung. Ther. Mh. S. 178, 1902.
Schild, Walter	Das Atoxyl, ein neues Arsenpräparat und dessen dermato-therapeutische Verwendung. Berl. klin. Wschr. S. 279, 1902.

Die Verwendung von Silber als inneres Antisepticum

Beyer	Das Verhalten des löslichen Silbers im Körper. Münch. med. Wschr. Nr. 49, 1902.
-------	---

- Baracz, Roman von Zur Behandlung des Milzbrandes mit intravenösem Collargol und über die Anwendbarkeit anderer löslicher Silbersalze zur intravenösen Injektion. Arch. f. klin. Med. Bd. 69, 1903.
- Credé, Benno Lösliches Silber als inneres Antisepticum. Berl. klin. Wschr. Bd. 2, S. 941, 1901.
- Credé, Benno Die Behandlung septischer Erkrankungen in intravenösen Collargolinjektionen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 69, 1903.
- Fischer Zur Behandlung des Milzbrandes mit intravenösen Injektionen von Collargol. Münch. med. Wschr. Bd. 2, 1901.
- Klotz, Oskar Endocarditis septica' geheilt durch Collargol. Dtsch. med. Wschr. S. 524, 1902.
- Reidhaar Beitrag zur Behandlung der puerperalen Sepsis. Mschr. Geburtsh. Bd. 16, S. 765, 1902.
- Schmidt, Hermann Über die Wirkung intravenöser Collargolinjektionen bei septischen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr. S. 259, 1903.
- Wenckebach, Karel F. Eine wirksame Behandlung der septischen Endocarditis. Ther. Gegenw. S. 65, 1902.

Die intravenöse Herztherapie

- Cloetta, Max Über die Bestandteile der Folia digitalis. Arch. exper. Path. 41, S. 421, 1898.
- Cloetta, Max Zur Kenntnis der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglykoside. Arch. exper. Path. 45, S. 435, 1901.
- Cloetta, Max Über Digalen. Münch. med. Wschr. Nr. 33, S. 1466, 1904.
- Fraenkel, Albert Topographische Untersuchungen der Digitaliswirkung. Arch. exper. Path. 40, 1897.
- Fraenkel, Albert Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper. Arch. exper. Path. 51, 1904.
- Fraenkel, Albert Über Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münch. med. Wschr. Nr. 32, S. 1537, 1905.
- Fraenkel, Albert Zur Digitalistherapie. Verhandlungen d. Kongr. f. inn. Med. Nr. 46, 1906.
- Fraenkel, Albert und Schwartz Über die intravenöse Strophantininjektion bei Herzkrankheiten. 1907.
- Fraenkel, Albert Über Digitalistherapie. 1908.
- Gottlieb Rudolf und Magnus, Rudolf Digitalis und Herzarbeit. Arch. exper. Path. 51, 1904.
- Hedinger Neue Mitteilungen zur intravenösen Strophanthintherapie. 1907.
- Koppe, Robert Untersuchungen über die pharmakologische Wirkung des Digitoxins, Digitalins, Digitaleins. Arch. exper. Path. 5, S. 274, 1875.

- Kottmann, August Intravenöse Digitoxin Digalen-Injektionen. Z. klin. Med. 56, 1905.
- Kottmann, August Zur Dosierung des Digalens bei intravenöser Anwendung. Correspbl. Schw. Ärzte. S. 306, 1907.
- Mendel, Felix Die intravenöse Digitalisbehandlung. 1905.
- Schmiedeberg, J. E. O. Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandteile des Digitoxins, Digitalins, Digitaleins. Arch. exper. Path. 3, S. 16, 1875.

Die intravenöse Narkose

- Bier, August Über eine neue Methode der Lokalanästhesie. Münch. med. Wschr. S. 589, 1909.
- Bürgi, Emil Die Wirkung von Narkotikakombinationen. Dtsch. med. Wschr. Nr. 1, 2, 1910.
- Burkhardt, Ludwig Über Chloroform- und Äthernarkose durch intravenöse Injektion. Arch. exper. Path. 61, 1909.
- Burkhardt, Ludwig Über intravenöse Chloroformnarkose. Münch. med. Wschr. Nr. 33, 1909.
- Burkhardt, Ludwig Die intravenöse Narkose mit Äther und Chloroform. Münch. med. Wschr. Nr. 46, 1909.
- Fedorow, S. P. und Jeremitsch, A. P. Über allgemeine Hedonalnarkose. Zbl. Chir. Nr. 9, 19, 1909.
- Jansen, Peter und Sick, P. Zur Frage der intravenösen Narkose. Münch. med. Wschr. S. 136, 1126, 1910.
- Keppler, W. und Breslauer, F. Zur Frage der intravenösen Narkose. Dtsch. Z. Chir. 120, 1913.
- Oppel, W. A. von Experimentelle Grundlagen der arteriellen Anaesthetie. Münch. med. Wschr. Nr. 35, 1909.
- Oré, Pierre-Cyprien Le chloral et la médication intraveineuse. Paris 1877.
- Ritter, Carl Totalanaesthetie durch Injektion von Cocain in die Vene. Berl. klin. Wschr. S. 1701, 1909.
- Ritter, Carl Totalanaesthetie durch Injektion von Lokalanästhetica ins Blut. Arch. klin. Chir. Bd. 96/2, 1911.

Inhaltsverzeichnis

Die Frühgeschichte der intravenösen Injektion	5
Die biologischen Grundlagen der intravenösen Injektion im 19. Jahrhundert	
a) Die Haemodynamik	7
b) Die nervöse Regulation	10
c) Das Verhältnis von Blutdruck zur Blutmenge	11
d) Thrombose und Embolie	13
e) Die Osmose	14
Die Geschichte der Kochsalzinfusion	18
Die Injektionsbehandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure	29
Die Versuche mit intravenöser Injektion von Chinin und Sublimat	34
Die Verwendung von Silber als inneres Antisepticum	37
Die intravenöse Arsenbehandlung	40
Die intravenöse Herztherapie	42
Die intravenöse Narkose	50

